

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 579

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean ROUX

Né le 20 Mai 1907, à Tours (Indre-et-Loire)

LE TRAITEMENT BELLADONÉ
A HAUTES DOSES
DES RIGIDITÉS EXTRA-PYRAMIDALES

Président : LAIGNEL-LAVASTINE, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean ROUX

Né le 20 Mai 1907, à Tours (Indre-et-Loire)

LE TRAITEMENT BELLADONÉ
A HAUTES DOSES
DES RIGIDITÉS EXTRA-PYRAMIDALES

Président : LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	GARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIÈRE.
	CUNéo.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE' ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
HETZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ.....	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur d'Histoire de la Médecine
Médecin de l'Hôpital de La Pitié

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour sa bienveillance continue et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette Thèse.

Nous tenons à remercier ici tous ceux qui ont bien voulu nous aider à l'élaboration de cette Thèse, soit par leurs conseils, soit par les facilités qu'ils nous ont données pour examiner leurs malades ou compiler leurs observations.

Nous adressons tout particulièrement l'expression de notre gratitude AU DOCTEUR DE SÈZE, AU DOCTEUR BARUK, AUX DOCTEURS CHAVANY, SIGWALD ET STERNE, sans lesquels il ne nous aurait été possible, ni de recueillir, ni de coordonner notre documentation.

Nous devons aussi remercier MM. L.-G. TORAUDE et LE DOCTEUR R. WEITZ des indications qu'ils nous ont fournies et de leurs précieux conseils pharmacologiques.

Nous les prions de trouver ici l'hommage de notre vive reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

I. — Généralités

Il ne saurait être question de refaire ici tout l'historique de la Belladone. Notre objet étant essentiellement la comparaison des différents traitements belladonnés appliqués à quelques syndromes neurologiques précis, nous nous limiterons, d'une part, à l'étude de ce que nous avons trouvé d'intéressant dans certains textes anciens, semblant se rapporter à notre sujet, et d'autre part, à un court rappel de la Cure Bulgare, de sa naissance et de son développement.

L'action de la Belladone sur le système nerveux central est connue depuis les temps les plus reculés.

Les Syriens, d'après GIACOMINI, utilisaient les propriétés exhilarantes de la Belladone. Les Égyptiens se servaient de la poudre de cette plante comme hypnotique ; et, suivant une tradition qui a persévéré jusqu'au moyen âge, les sorciers l'incorporaient aux philtres destinés, sinon à rendre amoureux, tout au moins à livrer sans défense l'objet aimé aux convoitises d'un amant cynique. Ces divers usages supposent tous, pour être efficaces, l'utilisation de doses importantes de Belladone, déterminant une intoxication plus ou moins marquée, allant de la légère ivresse atropinique à la perte de conscience.

Les conclusions de la toxicologie et de la pharmacodynamie anciennes attiraient donc l'attention sur les propriétés excitantes de la Belladone sur le système nerveux central, bien plus que sur son action paralysante sur le système nerveux périphérique. C'est ce que marque bien la Terminologie des

Grecs qui décoraient le « *Struchnos* » (devenu plus tard la noix vomique et qui était alors la belladone) du nom de « *Manicos anthos melan* » la fleur noire qui rend fou.

Les Latins s'engagèrent dans la même voie et la belladone fut nommée par eux le « *Solanum furiosum* » ou « *Solanum læthale* » avant de devenir plus galamment *Bella donna*, belle dame, lorsque les femmes italiennes utilisèrent les baies de notre solanée pour la préparation de leurs cosmétiques.

DIOSCORIDE connaissait bien cette action excitante de la belladone sur le système nerveux central. Il décrit aussi les phénomènes d'intoxication déterminés par un vin préparé avec la racine de belladone : les hallucinations visuelles, la folie atropique, la mort et... l'antidote.

« *Radix drachmae unius pondere pota ex vino, facit species sanas imaginesque sicut in iucundos observari. Sed duplicatus hic modus, ad tres usque dies alienationem affert, quadruplicatus interimit. Remedio est aqua mulsa copiosus pota et vomitione rejecta.* »

II. — Les applications de la belladone à divers syndromes neurologiques

La conception de la médication belladonnée comme excitant nerveux se conservera longtemps, et en 1852, DEBREYNE en parlera encore, comme d'une médication destinée aux affections neurologiques d'origine centrale, dans son ouvrage : « *Des Vertus Thérapeutiques de la Belladone* ». Il écrit :

« On sait que la belladone exerce sa puissance thérapeutique presque exclusivement sur les maladies nerveuses et particulièrement sur les affections convulsives et spasmodiques... »

« Dans le cours de ce travail, nous verrons surtout traités avec succès une foule de mouvements spasmodiques, convulsifs simples ou épileptiformes et hystériformes, des tremblements partiels ou généraux, des mouvements insolites des bras, des mains et des doigts ; en un mot, de nombreux accidents d'épilepsie, d'hystérie, de chorée, etc. Or, tous ces accidents sont souvent, comme on sait, déter-

« minés par l'action toxique de la belladone ; et par le grand
« principe homéopathique de la loi des semblables, *similia*
« *similibus*, on les modifie très favorablement par notre
« héroïque solanée. »

Nous ne pouvons résister au plaisir de reproduire en entier l'observation savoureuse citée par ce même auteur de l'affection d'un malade atteint d'une sorte de chorée, de « tremblement » mal défini. On pourra constater, non sans mélancolie peut-être, que pour un parkinsonien étranger, les choses se passeraientpres que de la même façon dans un hôpital en 1938 : recherche d'une syphilis possible, traitement d'épreuve, iodure de potassium, puis racine de belladone, atropine à haute dose... et même refus d'hospitalisation pour cause de nationalité étrangère !

« Un homme de trente-cinq ans, en proie à toutes sortes
« d'affections vénériennes depuis l'âge de vingt ans, a fini par
« être atteint d'une chorée chronique qui avait commencé
« par un léger mouvement involontaire aux deux mains et
« qui peu à peu est arrivé à être une danse involontaire et
« continue. C'était avec difficulté qu'il portait la main à la
« bouche ou qu'il marchait. Ce malade a été traité en vain
« par l'iodure de potassium à haute dose, continué pendant
« trois ou quatre mois, par les bains sulfureux répétés tous
« les deux jours durant plusieurs mois, par les bains de va-
« peur, la noix vomique, les révulsifs, les anti-spasmodiques,
« etc. Enfin, M. ROSTAN, qui affirme que la chorée chronique
« ne guérit que bien rarement, quoi qu'on fasse, fit adminis-
« trer à ce malade de la *poudre de racine de belladone, depuis*
« *la dose de cinq centigrammes jusqu'à celle d'un gramme.*
« Cette dernière dose diminua notablement les mouvements
« convulsifs du malade, sans les faire cesser toutefois, mais
« elle produisit des symptômes cérébraux et gastriques qui
« nécessitèrent la réduction de la dose à soixante centi-
« grammes. Bientôt après, la maladie reprit son intensité
« première et on laissa le malade quelque temps sans aucun
« traitement. On le soumit plus tard à l'action des arseni-
« caux, mais sans avantage appréciable. On chercha, en
« 1847, à faire entrer cet homme à Bicêtre comme incurable :
« mais la décision du Conseil des Hôpitaux ne lui ayant pas

« été favorable, à cause de sa qualité d'étranger, son sort
« était sans espoir, lorsqu'on essaya sur lui l'effet de l'atro-
« pine. Son économie étant habituée depuis longtemps à
« l'usage du poison, on commença chez lui à la dose de *trois*
« *milligrammes*, qui fut portée, au bout de deux jours, à *un*
« *centigramme*, et, le cinquième jour, on porta la dose à
« *0 gr. 015*. L'atropine était appliquée *sur le derme, dénudé*
« *au moyen d'un vésicatoire*. Développement de phénomènes
« toxiques cérébraux, mais en même temps diminution con-
« sidérable des mouvements choréïques. Toutefois, comme
« les phénomènes toxiques étaient inquiétants, on ramena
« la dose d'atropine à un centigramme, et on la fit prendre
« en potion, afin d'éviter la douleur locale. Le malade a pu
« s'habituer à cette dose, et tous les mouvements involon-
« taires ont peu à peu complètement disparu. Aussi fait-il,
« depuis plusieurs mois, office d'infirmier à l'Hôtel-Dieu. Il
« peut même tenir une plume et écrire une lettre, ce qu'il
« n'avait pu faire depuis quatre ans. »

« On peut se demander pourquoi on n'a point employé ici
« l'extrait de belladone, au lieu de la poudre de la racine et
« de l'atropine ? On peut croire qu'on aurait obtenu par
« l'extrait aqueux par simple décoction des effets et plus
« prompts et meilleurs, sans phénomènes toxiques. Quant à
« la racine de belladone, puisqu'on l'a employée sans que
« nous sachions pourquoi, nous dirons à cette occasion que
« nous préférons généralement la racine aux autres prépa-
« rations faites avec la plante de la belladone... »

Nous ne pensons pas que DEBREYNE, dont ces lignes pa-
rurent en 1852 et qui pourtant prescrivait si savamment des
quinze milligrammes d'atropine et des extraits de racine de
Belladone ait jamais été cité par RÖMER ou par les partisans
de la cure Bulgare.

Depuis cette époque d'ailleurs, les chimistes ont dérivé
l'attention des thérapeutes sur l'atropine, et les préparations
galéniques de belladone ont été reléguées au second plan.
De leur côté, les physiologistes, par leurs travaux sur les
propriétés parasympathicolytiques de l'atropine, ont dé-
montré les qualités incomparables de la belladone comme
anti-spasmodique, mais l'action thérapeutique des hautes

doses des alcaloïdes ou des extraits « totaux » sur le système nerveux central était reléguée au second plan.

Ce n'est qu'en 1921 que l'attention fut de nouveau attirée sur l'intérêt de l'atropine employée massivement pour le traitement de certains syndromes neurologiques.

III. — La méthode de Römer

RADOVICI et NICOLESCO écrivent en 1921 dans la *Presse Médicale* un article sur l'action de l'atropine dans les mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique. En 1926, STEMPIGLER; en 1929, KLEEMAN, puis surtout RÖMER, dont le nom reste attaché à la méthode, précisent la technique et l'appliquent largement. En France, depuis cette date, MARINESCO et FAÇON ont publié (1933) une étude sur le traitement atropinique à haute dose dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* en appliquant la méthode non seulement au Parkinson post-encéphalitique, mais encore en l'étendant aux spasmes de torsion.

En décembre 1935, BENHAMOU, FAURÈS et CIXOUS publient dans le *Paris Médical* un article très complet sur « le traitement des syndromes post-encéphalitiques par l'atropine à haute dose ».

Ils attirent l'attention sur le fait que la rigidité est mieux améliorée que le tremblement et que le torticollis spasmodique réagit très favorablement à la médication. Ils publient également un cas de syndrome choréo-athétosique bien amélioré par l'injection, puis l'ingestion quotidienne de deux milligrammes d'atropine. Ils n'hésitent pas à monter jusqu'à 3 et 4 milligrammes en intraveineuses, 25 et même 35 milligrammes *per os* au cours de progressions prudentes pouvant durer deux et trois mois.

Ils concluent en affirmant que l'atropine à haute dose « réussit souvent là où ont échoué la scopolamine, l'hyoscine « et le datura. Déjà active à doses relativement modérées, « contre les mouvements involontaires de plus ou moins « grande amplitude, torticollis spasmodique, spasmes de « torsion, myoclonies, elle peut dans ce cas donner de véri-

« tables guérisons. Active encore, mais à doses plus élevées,
« contre les syndromes de rigidité et même de tremblement.
« elle permet une récupération sociale importante ».

IV. — La cure bulgare

D'autre part, les auteurs italiens, et tout particulièrement PANEGROSSI et FERRANINI attiraient l'attention sur une méthode, dont le caractère mystérieux et pittoresque en même temps que les succès certains excitaient la curiosité.

Ivan RAEF, droguiste ou pharmacien d'un petit village de Bulgarie (Chipka) était l'auteur de cette méthode empirique pour le traitement des Parkinsoniens.

Le traitement d'Ivan RAEF, vite célèbre sous le nom de « Cure Bulgare », consistait à faire absorber au malade trois préparations :

Une décoction de racine dans du vin blanc.

Une poudre noire.

Des pilules.

Il était adjoint à cet ensemble une racine destinée à la mastication.

Les auteurs italiens trouvèrent que la décoction de racine contenait les alcaloïdes atropiques, et en conclurent — peut-être un peu hâtivement — qu'ils s'agissait d'*Atropa Belladonna*. La poudre noire serait du charbon végétal. Quant aux pilules, elles seraient pour les uns psychothérapiques (mica panis !) pour les autres un supplément de belladone (extrait mou de racine de belladone) et pour les autres, enfin, un correctif de la constipation déterminée par le traitement.

Les racines à mâcher ont été identifiées par les auteurs italiens avec celles de l'*Acorus Calamus*, plante aquatique odoriférante banale, employée aux Indes comme stimulant tonique et aromatique.

Un membre de la famille Royale d'Italie ayant retiré un bénéfice inespéré de la Cure Bulgare, la méthode prit un essor considérable et fit l'objet d'études médicales scientifiques. Des statistiques importantes furent publiées par FERRANINI, PANEGROSSI, Mario Rossi, LÉVI BIANCHINI, etc. Depuis ce

temps des services hospitaliers spécialisés ont été organisés en Italie. Les malades justiciables de la Cure y suivent des traitements très complexes : physiothérapie (massages et mobilisations diverses), hydrothérapie, balnéothérapie et surtout absorption de racine de belladone à haute dose.

Petit à petit, la méthode se fait connaître en dehors d'Italie:

En France, COSTE et DEVÈZE (mai 1935) publient une courte statistique d'états Parkinsoniens traités par la Cure Bulgare.

RAVINA signale l'existence de la méthode et la commente dans la *Presse Médicale* en décembre 1935. NEUWAHL et FENWICK publient neuf cas de malades améliorés par la Cure Bulgare, dans la « *Lancet* » en septembre 1937.

C. BONORINO UDAONDO vulgarise la Cure Bulgare en Argentine en novembre 1936.

Enfin, l'article de ROGER, J. PAILLAS et J. VAGUE paraît en août 1937, et J. LEREBoullet publie en janvier 1938 une revue générale de la question, en y ajoutant les conclusions très favorables qu'il avait tirées de la pratique de la « Cure Bulgare » dans le service du Professeur GUILLAIN.

A l'heure actuelle, la « Cure Bulgare » fait encore l'objet de nombreux travaux et il semble bien que le principe de ce traitement soit susceptible de mener à une conception renouvelée de la question des extraits végétaux employés en thérapeutique.

CHAPITRE II

MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE

I. — Botanique

A. — ANATOMIE DE LA RACINE

Nous ne passerons pas en revue les caractéristiques botaniques de la Belladone. Nous rappellerons seulement qu'elle fait partie de la famille des Solanées à côté de la jusquiame, de la stramoine ou datura, des scopolies, du tabac, de la mandragore, de la douce-amère, de l'alkékengé, etc.

Cependant, la racine, qui nous occupe plus particulièrement ici, mérite quelques remarques puisqu'elle est à la base de la préparation des extraits utilisés pour la Cure Bulgare. Cette racine, telle qu'elle est habituellement présentée, est en réalité un mélange de rhizomes (tiges souterraines) et de racines véritables (PLANCHON et PH. BRETIN) coupées en morceaux de 1 à 2 centimètres de long et laissant échapper une poussière blanche formée d'amidon et de cristaux divers.

Macroscopiquement, les rhizomes se distinguent des racines vraies par la présence d'une moelle au centre de l'axe ligneux. Cette moelle montre des rayons peu marqués.

Microscopiquement, les rhizomes présentent également les caractères des tiges. De l'intérieur à l'extérieur; suber, phelloderme rempli de grains d'amidon et de cellules à sable. Le liber externe recouvre une zone ligneuse en anneau entourant la moelle et où le bois secondaire s'est disposé en couches concentriques sillonnées par des rayons médullaires étroits. Au centre, enfin : liber interne et moelle.

L'anatomie des racines, plus simple, ne montre ni moelle ni liber interne. Le bois primaire au centre est entouré de grands faisceaux ligneux secondaires s'étendant jusqu'à la

zone génératrice, au-delà de laquelle une zone libérienne peu consistante précède le parenchyme cortical, le phelloderme, et le suber.

B. — LOCALISATION DES ALCALOÏDES.

Dans tous ces tissus on trouve les cellules à sable caractéristiques (oxalate de calcium). La localisation des alcaloïdes est intéressante. Ils peuvent être mis en évidence par le réactif iodo-ioduré. Dans les feuilles, on en trouve dans presque toutes les cellules, mais surtout dans l'épiderme supérieur, le plus directement en contact avec la lumière solaire. Dans les rhizomes âgés, on ne trouve plus d'alcaloïdes dans les portions centrales, mais seulement dans les cellules parenchymateuses entourant le liber externe et dans quelques cellules médullaires voisines du liber interne. Dans les racines, les alcaloïdes se trouvent situés auprès des zones les plus externes, voisines du liber, ce qui s'explique par le fait que ces alcaloïdes, élaborés dans les feuilles, sont accumulés secondairement dans les portions souterraines de la plante.

Dans les racines jeunes, les alcaloïdes se rencontrent également dans les couches les plus externes.

II. — Constituants chimiques de la Belladone

A. — LES ALCALOÏDES.

La belladone fraîche contient essentiellement de l'hyoscyamine, alcaloïde lévogyre qui se racémise en majeure partie au cours de la dessiccation et des manipulations extractives pour donner l'atropine.

Le rapport entre les quantités d'hyoscyamine et d'atropine est extrêmement variable suivant les auteurs. En réalité, les conditions de culture doivent intervenir pour modifier ce rapport et, d'autre part, le temps, la dessiccation, l'extraction des alcaloïdes, leur mise en contact avec l'eau et le chloroforme, puis enfin l'action de la chaleur entraînent petit à petit la racémisation de l'hyoscyamine, et la quantité d'atropine augmente d'autant.

Le rapport de l'atropine à l'hyoscyamine est plus élevé

dans les feuilles que dans les racines peut-être parce que la constitution ligneuse et moins humide de ces dernières limiterait la racémisation de l'hyoscyamine pendant la période de dessiccation.

Voici un tableau comparatif représentant en milligrammes la quantité d'alcaloïdes totaux, exprimés en atropine, pour 100 grammes de plante sèche (plantes cultivées).

Alcaloïdes totaux.	feuilles	racines	fruits	graines
	320	400	580	830

Cette teneur en alcaloïdes totaux varie avec les conditions de culture et se trouve être passablement plus élevée dans les plantes cultivées que dans les variétés sauvages. Les engrais azotés, la silice, la magnésie et surtout la lumière solaire favorisent la synthèse et par conséquent la concentration ultime des alcaloïdes.

α) *Structure des alcaloïdes tropéiniques.*

Les alcaloïdes atropine et hyoscyamine, de formule brute $C^{17}H^{23}NO^3$ et dont on trouvera ci-dessous la formule développée résultent de la combinaison de l'acide tropique et d'une base, la tropine. Il s'agit là, pour la Belladone, de la répétition d'un fait qui se reproduit pour les autres Solanées mydriatiques dont les alcaloïdes sont également les sels de l'acide tropique.

La formule développée de cet acide se trouve sur notre tableau récapitulatif des alcaloïdes des Solanées.

On voit qu'il possède un carbone asymétrique et qu'il peut donner lieu à des isomères optiques. C'est à lui, en effet, que l'hyoscyamine doit son pouvoir lévogyre sur la lumière polarisée.

La base qui lui est combinée pour former l'atropine ou l'hyoscyamine est la tropine, qui comporte un atome d'azote trivalent au centre d'une chaîne cyclique complexe.

On peut interpréter cette chaîne, soit comme une molécule de méthyl-pyridine sur laquelle aurait été fixée un cycle latéral à deux atomes de carbone, soit comme une molécule de méthylpyrrolidine sur laquelle aurait été fixée un cycle latéral à trois atomes de carbone. On peut enfin imaginer cette tro-

pine comme résultant de la fusion de deux molécules, pyridine et pyrrolidine, avec perte de deux carbones et d'un azote. A ce propos, il est intéressant de comparer cette formule à celle de la nicotine, alcaloïde d'une Solanée voisine, et dont la molécule est précisément faite de la juxtaposition des deux noyaux pyridine et pyrrolidine (voir tableau).

(β) *Alcaloïdes voisins de l'atropine. Leurs rapports avec elle.*

On a encore signalé dans la belladone d'autres alcaloïdes : l'*atropamine* ou *apoatropine* $C^{17}H^{21}NO^2$, résultant de la déshydratation de l'atropine $C^{17}H^{23}NO^3$ et retirée par HESSE des racines de belladone. Enfin, d'une façon homologue, la *belladonine*, isomère lévogyre de l'atropamine et résultant de la déshydratation de l'hyoscyamine.

La *duboisine*, ou pseudo-hyoscyamine, à laquelle on avait cru pouvoir attribuer une identité propre a été reconnue comme étant de l'hyoscyamine et a perdu de ce fait tout intérêt.

Signalons en passant quelques alcaloïdes demi-synthétiques, qui sont des variantes des alcaloïdes de la Belladone.

La *nor-hyoscyamine* et la *nor-atropine* sont des produits résultant de la déméthylation de l'hyoscyamine et de l'atropine, déméthylation effectuée sur l'atome d'azote de la tropine. On trouverait de la *nor-hyoscyamine* dans le *scopolia japonica*.

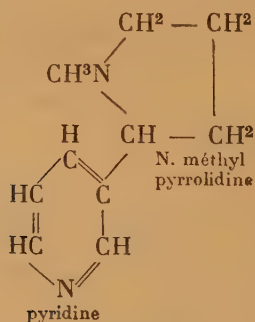
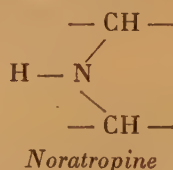
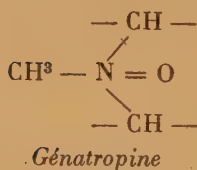
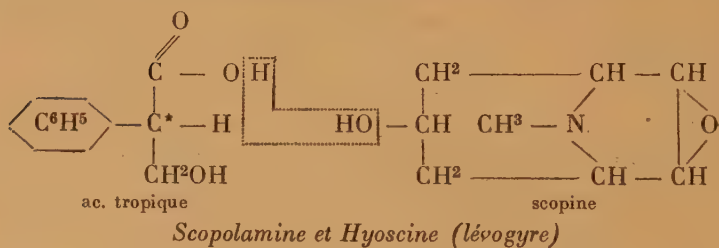
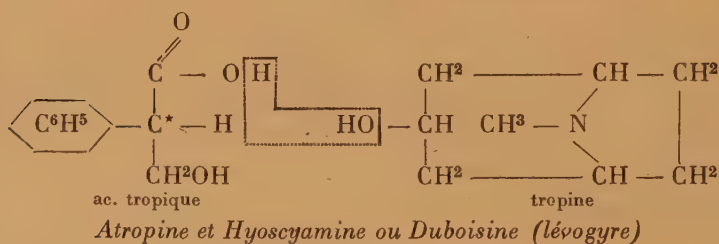
La *génatropine* résulte, comme tous les géalcalcoïdes, de l'action de l'eau oxygénée sur l'alcaloïde naturel. Sous l'influence de l'oxydation ainsi produite, la fonction amine tertiaire du noyau tropine est bloquée, l'atome d'azote devient pentavalent et il y a formation d'une fonction amino-oxyde $R \equiv N = O$. Tous les géalcalcoïdes sont donc des amino-oxydes d'alcaloïdes.

La *scopolamine* ou *hyoscine* seraient également présentes dans la belladone (DURKOPF). En tout cas, on en trouve dans les eaux-mères où s'est cristallisée l'atropine de la belladone.

Alors que l'atropine est un tropate de tropine, la scopolamine est un tropate de scopine optiquement inactif. Comme on peut le voir dans notre tableau, scopine et tropine ont

une architecture moléculaire identique. Elles ne diffèrent entre elles que par un atome d'oxygène qui remplace dans la scopolamine deux atomes d'hydrogène de l'atropine. Il en va de même pour l'hyoscyamine, avec cette différence qu'elle possède un pouvoir lévogyre dû à ce qu'elle contient la variété optiquement active de l'acide tropique.

ALCALOIDES DES SOLANÉES



Nicotine

On peut dire que les Solanées mydriatiques contiennent tous les alcaloïdes naturels que nous venons d'étudier. Elles ne diffèrent les unes des autres que par la prédominance de l'un ou l'autre d'entre eux.

γ) Répartition des alcaloïdes chez les diverses *Solanées*.

Rappelons brièvement les principes immédiats auxquels les Solanées médicinales doivent leur activité.

La Belladone, nous l'avons vu, contient essentiellement de l'atropine et de l'hyoscyamine, l'une étant le racémique de l'autre. L'hyoscyamine est encore parfois appelé Duboisine. La scopolamine y existe en petites quantités.

La Jusquiame contient surtout de l'hyoscyamine, un peu d'atropine et de la scopolamine ou hyoscine.

La Stramoine ou Datura, contient hyoscyamine et atropine et une quantité supérieure de scopolamine, surtout dans certaines espèces (*Datura Metel*). La daturine n'est qu'un mélange d'atropine et de scopolamine.

Le Scopolia carniolica ou belladone de Hongrie, est très riche à la fois en hyoscyamine et en scopolamine.

Le Scopolia japonica ou belladone du Japon, l'une des solanées les plus riches en alcaloïdes mydriatiques, joue un rôle important dans leur préparation industrielle.

Le Tabac, de composition très complexe, contient de la nicotine, dont la constitution n'est pas sans rapport avec les alcaloïdes mydriatiques (voir notre tableau).

La Mandragore, dont la racine, prenant parfois une forme vaguement humaine, a donné lieu à des superstitions étranges, contient de l'hyoscyamine et de l'atropine, dont le mélange impur avait reçu le nom de mandragorine.

D'autres Solanées, la *douce-amère*, la *morelle noire*, et dans une moindre proportion, la tomate et le *Solanum tuberosum* (pomme de terre) contiennent des solanines, gluco-alcaloïdes à noyau phénanthrénique, comme la bulbo-capnine, la morphine, etc. Ces Solanines ont été utilisées en thérapeutique comme sédatifs nerveux ou analgésiques dans le tabes et le Parkinson. Elles seraient présentes également dans la belladone, la jusquiame et le datura.

Nous avons voulu montrer par cette énumération la va-

riété des composants alcaloïdiques des Solanées en même temps que leurs étroits rapports chimiques et pharmacodynamiques.

B) COMPOSANTS ACTIFS DE LA BELLADONE, AUTRES QUE LES ALCALOÏDES.

Extrêmement nombreux, comme on peut s'y attendre, ils comprennent d'abord des produits présentant des analogies ou des similitudes avec la molécule d'atropine et que l'on est en droit de considérer, soit comme des corps élaborés par la plante pour servir à la synthèse de l'alcaloïde, soit au contraire, des produits de désintégration des alcaloïdes survenus au cours de la dessiccation et des manipulations extractives. Les deux hypothèses peuvent d'ailleurs être justes en même temps, et rien n'empêche de considérer ces produits, tels que nous les trouvons à l'analyse, pour une part, comme des matériaux de construction et, pour une autre part comme dérivant de la destruction partielle des alcaloïdes, accompagnant la mort cellulaire, ou résultant ultérieurement de l'intervention des ferments.

Nous donnons un tableau de la formule développée des principaux de ces éléments.

Nous y trouvons l'acide succinique, l'asparagine, la diamine 1.4, la N-méthylpyrrolidine, la N-méthylpyrroline, la pyridine. On pourra constater qu'il n'est pas difficile de passer de l'un à l'autre de ces corps, non seulement par les procédés bien connus de phytosynthèse, mais aussi par les techniques classiques du laboratoire: décarboxylation, réduction, déshydratation, méthylation, etc., et l'on peut ainsi imaginer le processus que suivent les synthèses organiques à l'intérieur de la plante, pour arriver à la molécule d'atropine.

On trouve encore dans la racine de belladone, de la choline dont la formule (ci-contre) mène à la N-di-Méthylpyrrolidine par élimination d'eau.

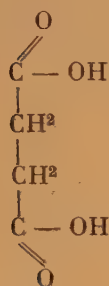
La pyridine est également présente.

Enfin, l'acide tropique et aussi son dérivé, l'acide

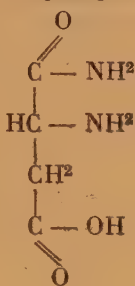
chrysatropique ou β méthylesculétine, ont été caractérisés dans les extraits de belladone.

BASES ET ACIDES TROUVÉS DANS LA BELLADONE
A COTÉ DE L'ATROPINE.

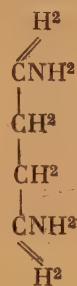
Acide succinique



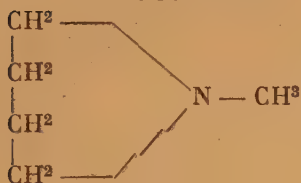
Asparagine



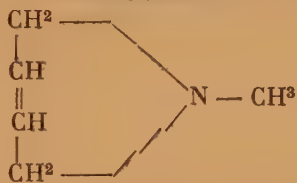
Diamine 1. 4.



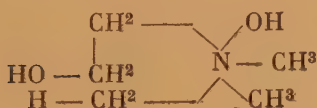
N-méthylpyrrolidine



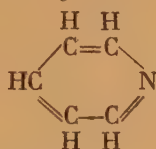
N-méthylpyrroline



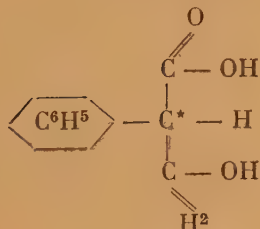
Choline



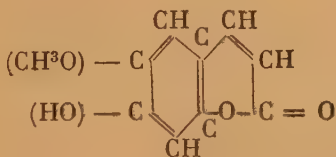
Pyridine



Acide tropique



Acide chrysatropique



BEAUSITE, en 1919, ayant signalé l'existence d'alcaloïdes volatils, en étudiant la belladone cultivée, GORIS et A. LAR-

SONNEAU, en 1921, reprirent la question et caractérisèrent la présence, non pas des alcaloïdes, mais la N- méthylpyrrolidine, la N- méthylpyrrolidine, 2 % de pyridine et une diamine grasse en position 1.4.

Il serait intéressant de pousser plus loin l'étude de ces bases aminées volatiles, celles qui ont été caractérisées étant fort loin de constituer la totalité du résidu azoté. En effet, l'intérêt de ces bases aminées est double. D'abord, il fausse par excès le titrage des alcaloïdes totaux dans la belladone, puisque tous les produits basiques sont exprimés en atropine. D'autre part, du point de vue thérapeutique, c'est peut-être dans l'existence de ces amines que l'on trouverait l'explication de la supériorité thérapeutique des extraits totaux, à poids égal d'atropine, sur les alcaloïdes isolés.

Enfin, une pseudotoxine, comparable aux autres pseudotoxines végétales, arbutine, ricine, etc., a été signalée dans la belladone par BRANDES.

Cette pseudo-toxine subsisterait dans les extraits aqueux ou hydro-alcooliques faibles et n'existerait pas dans les teintures.

On voit ainsi la complexité des produits actifs entrant dans la composition de la belladone ; cette complexité explique certainement la différence qui existe entre l'action thérapeutique des alcaloïdes purs et celle des extraits totaux.

Nous ferons d'ailleurs remarquer que les composants trouvés à côté des alcaloïdes sont caractérisés à l'état de corps isolés par l'hydrolyse résultant du contact des extraits avec l'eau acidulée ou alcaline. Il est probable que, dans la plante originale, ces produits sont combinés entre eux suivant des modalités que nous ignorons. L'hydrogène ionisé de l'acide tropique, par exemple, doit être éthérifié par des bases aminées. La choline, l'asparagine doivent figurer également dans des combinaisons plus complexes ayant probablement une valeur pharmacodynamique plus grande, tout comme l'acide acétylsalicylique, par exemple, est très différent du mélange des deux acides acétique et salicylique.

C) TITRAGE DES PRÉPARATIONS BELLADONÉES.

Étant données les variations extrêmes des teneurs de la belladone en atropine, suivant son origine, ses conditions de culture et l'époque de l'année pendant laquelle elle a été recueillie, ce titrage est extrêmement important. En effet, avec des doses usuelles d'un dixième à un demi-milligramme d'atropine, les poudres et extraits de belladone doivent être toujours égaux à eux-mêmes.

Le Codex a prévu pour l'extrait un dosage des alcaloïdes totaux.

Ce titrage se fait schématiquement de la façon suivante : dissolution de l'extrait dans l'alcool faible, alcalinisation par le carbonate de sodium, reprise des alcaloïdes par un mélange éthéro-chloroformique. Filtration, évaporation d'une portion aliquote du filtrat. Reprise des alcaloïdes par une quantité déterminée d'acide sulfurique centi-normal. Titrage par la potasse centinormale, en présence d'iodéosine, de la quantité d'acide non utilisée pour neutraliser les alcaloïdes. Calcul par différence de la quantité d'alcaloïdes totaux contenus dans la prise d'essai initiale et expression du résultat en atropine.

On a reproché à ce titrage de ne pas purifier suffisamment les alcaloïdes, mais ce reproche — exact dans le fond — ne nous paraît pas motivé dans le cas particulier qui nous occupe. En effet, si les bases aminées passent en partie dans la liqueur éthérochloroformique et sont dosées en même temps que les alcaloïdes, nous nous en félicitons, puisque nous attribuons à ces bases une valeur thérapeutique réelle.

Comme, d'autre part, nous nous soucions uniquement d'obtenir un produit toujours égal à lui-même, il nous paraît suffisant et même préférable d'adopter un dosage englobant le plus possible de produits basiques solubles dans le mélange éther-chloroforme. Bien entendu, il devient alors nécessaire de respecter avec soin les détails de technique, de telle façon que les résultats restent comparables entre eux.

Pour obtenir une précision plus parfaite, il faudrait imiter la méthode employée par GORIS et LARSONNEAU pour

étudier les bases aminées de la belladone et doser, d'une part, les alcaloïdes purifiés, d'autre part, les bases cycliques volatiles passant dans l'éther-chloroforme et, enfin, les amines grasses restées partiellement solubilisées dans la première liqueur aqueuse alcaline.

A défaut d'une mise au point de ce dosage complexe, nous avons suivi dans nos titrages la technique du Codex en prenant soin de réaliser les temps d'évaporation à très basse température afin d'éviter la déperdition des composants volatils.

Il serait intéressant de faire des dosages physiologiques systématiques. J. LEREBoullet signale dans son article du *Paris Médical* qu'il a essayé son extrait fluide de racine de belladone sur le cœur isolé de grenouille et qu'à titre alcaloïdique égal, cet extrait se montrait beaucoup plus actif que la solution d'atropine. L'existence de l'éthanol dans les extraits alcooliques forts et même dans les vins ajoute de nouvelles difficultés à ces comparaisons sur un organe vivant, mais le principe en reste néanmoins meilleur que celui des titrages chimiques, puisque nous ne sommes pas fixés avec précision sur l'identité de tous les principes actifs.

D. — PRINCIPALES PRÉPARATIONS TROPÉINIQUES UTILISÉES POUR LE TRAITEMENT DES RIGIDITÉS EXTRA-PYRAMIDALES.

α) Les préparations officinales.

Ce sont essentiellement les poudres, les extraits, les teintures, les alcaloïdes purs. Bien entendu, les doses maxima du Codex que nous donnons ici sont souvent dépassées dans le traitement des parkinsoniens, la tolérance de ceux-ci vis-à-vis des tropéines étant exceptionnelle.

La poudre de feuilles de Belladone figure au Codex 1937 qui exige une teneur minimum de 0 gr. 30 d'alcaloïdes totaux pour 100 grammes. Dose maximum en 1 fois : 0 gr. 15 et pour 24 heures : 0 gr. 50 ; soit 4,5 et 15 milligrammes d'alcaloïdes totaux respectivement.

La poudre de racine qui figurait dans les Codex de 1866 et de 1884 a disparu des éditions ultérieures. Elle contient

un peu plus de principes actifs que la poudre de feuilles, en moyenne 0,40 pour 100.

L'extrait de belladone (ferme) préparé avec des feuilles sèches, doit contenir, d'après le Codex 1937, au minimum 2,25 et au maximum 2,85 pour cent d'alcaloïdes. Dose maximum en 1 fois : 0 gr. 03 et pour 24 heures 0 gr. 10, soit en prenant 2,50 pour la teneur moyenne de l'extrait : 7,50 et 23 milligrammes d'alcaloïdes totaux respectivement.

La teinture, préparée directement par lixiviation à partir des feuilles et de l'alcool à 70° doit contenir au minimum 0,03 pour cent d'alcaloïdes totaux. Dose maximum en 1 fois : 1 gramme et en 24 heures : 4 grammes, soit des doses d'alcaloïdes totaux égales à celles qui sont données pour les doses maxima de la racine.

L'atropine et le sulfate d'atropine sont inscrits au Codex 1937. Les doses maxima pour l'une et l'autre sont les suivantes : 1 milligramme en une fois et 2 milligrammes par 24 heures.

On pourra s'étonner que le Codex permette l'absorption en une fois de quantités d'alcaloïdes aussi différentes : 4 milligr. 5 pour ceux de la poudre de feuille et de la teinture, 7 milligr. 5 pour les alcaloïdes de l'extrait, 1 milligramme seulement pour l'atropine pure.

Tels qu'ils sont combinés dans l'extrait, les alcaloïdes de la feuille de belladone sont-ils moins toxiques que la même quantité d'atropine base ? Ce n'est pas impossible.

Ou bien, comme nous le voyions précédemment, le dosage des alcaloïdes totaux, tel qu'il est donné dans le Codex n'englobe-t-il pas diverses bases aminées moins toxiques que l'atropine, et ne donnerait-il pas ainsi un chiffre trop élevé ? C'est très vraisemblable, mais, de toute façon, on comprend mal la différence de posologie existant entre l'extrait et la teinture qui sont préparées de façon très semblable et tirées par le même procédé.

La poudre de Datura (feuilles), figure au Codex 1937, mais il n'est pas prévu de titre en alcaloïdes totaux ; c'est dire que l'on trouvera d'une poudre à l'autre de notables différences d'activité et qu'il ne faut pas espérer pouvoir prescrire un traitement régulièrement progressif, ni toujours égal à lui-

même. Pratiquement, la poudre de *Datura* contient de 0 gr. 22 à 0 gr. 40 % d'alcaloïdes totaux, soit à peu près autant que la poudre de belladone, mais en fait certaines poudres peuvent atteindre le titre de 0,70 %, soit trois fois plus que les poudres les plus faibles.

Les doses maxima du Codex sont de 0 gr. 25 en une fois et de 1 gramme par 24 heures.

La Scopolamine ne figure au Codex que sous forme de bromhydrate, sel soluble. Les doses maxima sont de 1 milligramme en une fois, et de 3 milligrammes par 24 heures.

β) *La solution de Römer* est obtenue par le simple mélange de 0 gr. 50 de sulfate d'atropine à 100 grammes d'eau distillée. De cette façon, une goutte correspond à un quart de milligramme de sulfate d'atropine, (Il est bon de noter que $\frac{1}{4}$ de milligramme de sulfate d'atropine, ou 0 gr. 00025, ne correspond qu'à environ 0 gr. 00018 d'atropine base, soit une réduction d'un tiers environ.)

Il est bien difficile de préciser une dose maximum à cette solution. D'après le Codex, on ne devrait pas dépasser IV gouttes en une fois et VIII gouttes en 24 heures. Pratiquement, RÖMER, et ses continuateurs, tout en commençant par III à IV gouttes, sont montés parfois jusqu'à CXL gouttes, soit 35 milligrammes de sulfate d'atropine. On pourra voir dans une de nos observations une malade très sensible à *une seule goutte* par jour, et une autre en tolérer parfaitement 104.

γ) *La Médication d'Yvan Raef*. — Comme nous l'avons vu, elle est quadruple : décoction vineuse, poudre noire, pilules laxatives (?) et masticatoire.

La décoction vineuse doit être assez analogue aux vins préparés en Italie et en France, à l'aide de la belladone. Cependant, il ne nous paraît pas impossible que la racine employée soit, non pas de la belladone, mais une scopolie, dite belladone de Hongrie et très répandue dans les Balkans. La *Scopolia Carniolica* est fréquemment employée pour falsifier la belladone, mais cette falsification est assez difficile à déceler, d'autant plus que la *Scopolia* est encore plus riche que la belladone en alcaloïdes totaux (jusqu'à 0,07 pour 100).

Le fruit de la scopolia est une pyxide, celui de la belladone une baie, mais les poudres de feuille et les racines sont très ressemblantes.

Nous devons à l'obligeance du Dr CHAVANY d'avoir pu examiner une petite quantité de racines bulgares rapportées du pays même par un de ses malades. D'autre part, nous en avons reçu nous-même quelques morceaux par une autre voie, et ces racines, quoique soigneusement découpées en petits cubes, ne nous ont paru ni microscopiquement, ni macroscopiquement différentes des racines employées par nous. Nous n'avons pu jusqu'à ce jour confier ces racines à un spécialiste, ce qui serait nécessaire pour trancher la question.

A l'aide de ces racines d'origine, nous avons préparé des décoctions vineuses à 5 % suivant la technique rapportée par les auteurs Italiens, et nous avons trouvé des titres d'alcaloïdes totaux, compris entre 0,023 et 0,026 pour 100 grammes de vin. Par conséquent, la teneur de ces racines serait d'environ 0 gr. 50 pour 100, chiffre que nous n'atteignons jamais avec les racines de belladone cultivée, pourtant plus riches que les racines sauvages.

Étant donné que la scopolie est très répandue dans les Balkans, et d'autre part, que la teneur de la racine bulgare en alcaloïdes totaux est passablement élevée, nous pensons que la plante originale pourrait bien être une scopolie.

Ceci d'ailleurs n'aurait pas grande importance pour nous, puisque les nombreux résultats obtenus par les auteurs Italiens et Français avec la belladone, n'ont jamais été considérés comme inférieurs à ceux de la méthode originale. Quelle que soit la racine d'Yvan RAEF, les auteurs italiens nous apprennent qu'elle sert à préparer une décoction à 50 pour 1.000 dans le vin blanc. Contact d'une heure à froid de la racine dans le vin, ébullition lente pendant une demi-heure, filtration et répartition en flacons.

Les différences entre la teinture officinale française et le liquide ainsi obtenu, sont de quatre sortes :

D'abord le produit de base, employé par Yvan RAEF, est une *racine* et non une feuille ; le solvant est un liquide alcoolique *faible* et non un alcool fort (70°) ; le vin est un liquide

complexe et *acide*, alors que l'alcool à 70°, employé pour notre teinture codex est pur et neutre; enfin, il y a intervention de la *chaleur*, alors que notre teinture est faite à froid.

Le choix de la racine, plus riche en principes actifs, particulièrement en hyoscyamine, et de tous temps considérée comme thérapeutiquement supérieure aux feuilles, paraît logique.

L'utilisation d'une liqueur alcoolique faible est aussi fort défendable, puisque les bases aminées s'y dissolvent plus facilement. Quant aux alcaloïdes, ils n'ont pas besoin d'un titre alcoolique élevé pour passer dans la solution, puisque l'acidité du vin les transforme en sels hydrosolubles.

Enfin, l'action de la chaleur rend certainement l'extraction plus complète en même temps qu'elle facilite la combinaison des alcaloïdes et des bases aux acides du vin.

Malheureusement, la liqueur obtenue suivant cette méthode, offre des inconvénients pratiques certains. Elle est trouble par la mise en suspension de l'amidon des rhizomes et aussi de divers matières lipoides que nous avons retrouvées dans les culots de centrifugation. Elle ne se conserve pas, car l'alcool du vin s'est en grande partie évaporé pendant l'ébullition, et les moisissures y trouvent un milieu de culture très propice à leur multiplication. Enfin, et surtout, la teneur de la drogue en principes actifs varie d'une préparation à l'autre, les racines employées sont plus ou moins riches en alcaloïdes et le produit final peut présenter des variations d'activité allant du simple au double. Il devient impossible de prescrire des posologies régulièrement progressives, on ne peut plus chercher le « seuil » d'activité, ni trouver la limite exacte de la tolérance, puisque 2 cuillerées à café d'un vin donné peuvent correspondre à une quantité double du vin suivant, etc.

C'est pourquoi, pour nos observations personnelles, nous avons recherché à remédier à ces difficultés qui ne sont pas insurmontables.

Sur les détails de la médication complémentaire d'Yvan RAEF, nous ne sommes pas parfaitement renseignés. La poudre noire, considérée comme sans intérêt par PANEGROSSI et FERRANINI, serait du charbon végétal. Peut-être figure-t-elle

dans l'ensemble du traitement pour frapper l'esprit du malade, ce qui peut ne pas être négligeable. Peut-être encore est-elle destinée à corriger les troubles digestifs, mais dans ce cas, le rôle du charbon ne saurait être bien important.

Certains malades verseraient la poudre dans le vin et absorberaient la suspension ainsi obtenue. La poudre de charbon pourrait alors agir comme adsorbant vis-à-vis des alcaloïdes, mais de toute façon nous ne voyons pas quel avantage peut présenter cette façon de procéder.

Quant à la masse pilulaire mal définie, nous saisissons très bien son utilité si elle est laxative, comme le dit PANEGROSSI, ou encore si elle contient un supplément d'extrait de racine de belladone. La constipation des malades en traitement est souvent opiniâtre et nous prescrivons fréquemment de petites doses de sulfate de soude pour remédier à cet état de choses. Des pilules laxatives représenteraient donc — empiriques ou non — un correctif précieux. Si d'ailleurs ces pilules étaient fortement laxatives, elles pourraient jouer un rôle utile dans le traitement; certains prétendent, en effet, que les purgatifs fréquemment renouvelés constituent un dérivatif utile au cours de certains syndromes neurologiques. Nous rappellerons qu'ASCHNER de Vienne, emploie systématiquement les purgatifs dans la sclérose en plaques.

Enfin, le masticatoire, racine d'*Acorus Calamus*, dont l'odeur est délicieuse, n'est certainement pas inférieur au hochets de racine de guimauve employés en France par certains malades pour remédier à l'excessive richesse de la bouche au cours des traitements intensifs.

Δ) *Le vin belladonné titré.* — *Sa préparation.* — Pour obtenir un vin belladonné convenable à l'expérimentation, nous avons cru bon de mettre au point une préparation, imitant d'aussi près que possible celle d'Yvan RAEF, puisque nous avons trouvé à celle-ci une supériorité certaine sur les médicaments officinaux. Nous nous sommes seulement attaché à corriger les défauts du produit terminal, en ce qui concerne la conservation et le titrage.

Nous partons de la racine de belladone cultivée, dans la proportion de 5 parties pour 100 parties de vin blanc à 10°

d'alcool, et dont nous ajustons l'acidité. La décoction est faite après mise en contact de 24 heures de la racine avec le vin blanc. L'ébullition a lieu pendant une demi-heure dans des conditions telles que les produits volatils de la racine et l'alcool sont condensés et restitués en majeure partie au liquide bouillant.

Après filtration, le liquide louche obtenu est titré par le procédé du Codex, que nous avons discuté précédemment.

Le filtrat titré est ensuite ramené par du vin blanc à un volume tel qu'il contienne deux centigrammes d'alcaloïdes totaux pour 100 grammes. Notre procédé nous permet d'obtenir un liquide terminal titrant 10° d'alcool et dont un centimètre cube correspond à XXX gouttes. Dans ces conditions, la conservation du vin belladonné est parfaite.

Notons qu'il contient 0 gr. 0002 d'alcaloïdes totaux par centimètre cube, soit :

Un milligramme par cuillerée à café.

D'autre part, 75 gouttes correspondent à un demi-milligramme d'alcaloïdes totaux.

Les avantages de ce mode de préparation nous ont paru certains. La conservation du vin est bonne et son titre est constant, ce qui est essentiel.

Il n'a par contre, pas très bon goût et les malades le mélangent parfois à deux volumes de sirop d'écorce d'oranges pour réaliser une potion de conservation suffisante pour quelques semaines et dont il suffit de prescrire des doses trois fois plus élevées que celles du vin belladonné pur.

Notons que, dans le cas de ce mélange, la prescription par cuillerées à café doit être seule adoptée, la grosseur des gouttes étant faussée par les modifications de tension superficielle apportées par la présence du sucre contenu dans le sirop.

Certains de nos malades ont prétendu que la sécheresse de la bouche était moins intense lorsque le vin était ainsi dilué.

Un autre désavantage du vin belladonné est de n'être pas parfaitement clair, à cause de l'empois d'amidon qu'il contient et par le fait de la suspension des matières grasses. Pratiquement, nous n'osons pas clarifier le vin par la méthode classique de filtration serrée en présence de talc. Cette

opération que nous avons essayée entraîne une clarification certaine du vin, mais dans quelle mesure les alcaloïdes et les autres produits actifs ne sont-ils pas retenus sur le filtre avec les impuretés ? Nous préférons, pour le moment, nous en tenir au produit brut titré, et lorsque la suspension complexe qui rend le vin légèrement louche précipite, il nous paraît très facile de rétablir l'état de choses antérieur par simple agitation.

On a reproché enfin aux vins belladonnés de contenir de l'alcool. Ce reproche ne nous paraît pas fondé : d'une part, même à la dose considérable de 10 cuillerées à café par jour, la quantité d'alcool ingéré est négligeable (un quart de verre de vin à peu près et réparti sur une journée entière). La plupart des Parkinsoniens consomment normalement pour leur alimentation des quantités de vin supérieures à ce quart de verre sans en subir le moindre préjudice.

Enfin, J. LEREBOUTET préfère l'extrait fluide aux vins belladonnés, en partie parce qu'il attribue à l'acide tartrique du vin des propriétés irritantes sur le tube digestif. Peut-être est-ce donner à l'acide tartrique une bien grande importance, car cet acide organique, faiblement ionisé, est présent dans l'alimentation normale en quantité certainement très supérieure à celle que l'absorption de quelques cuillerées à café de vin belladonné peut apporter à l'organisme. La limonade, les raisins, les oranges, le vin ordinaire, la bière, etc., contiennent beaucoup d'acide tartrique et ces boissons ou ces fruits ne passent pas pour être plus nuisibles aux parkinsoniens qu'aux individus sains.

En résumé, les avantages du vin belladonné titré nous paraissent l'emporter sur ses inconvénients, et pour le moment, nous pensons que son emploi n'expose à aucun incident en dehors de ceux que nous allons étudier et qui se rapportent aux seuls principes actifs.

CHAPITRE III

CONDUITE DU TRAITEMENT

D'une façon générale, ce genre de thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance médicale attentive et constante. Les résultats, pour des malades atteints d'une façon sensiblement égale, sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre. Des doses élevées, voisines des quantités toxiques sont généralement nécessaires. Enfin, nous verrons que des accidents peuvent survenir, soit dès le début chez les prédisposés, soit inopinément, alors que la tolérance semblait parfaite.

C'est dire que cette méthode doit demeurer exclusivement l'apanage des patients soignés en milieu médical, sous peine de graves dangers.

I. — Traitement par la racine de Belladone

Nous envisagerons dans ce paragraphe, essentiellement la cure bulgare, caractérisée par l'emploi du vin belladonné, la seule méthode sur laquelle on possède une expérimentation suffisamment étendue et approfondie, pour rappeler à la fin deux préparations préconisées tout récemment, l'extrait fluide et la teinture. Caractéristiques du vin et teneur en belladone.

A. — CURE BULGARE

Il faut commencer par de faibles doses pour tâter la susceptibilité du malade ; puis augmenter progressivement, tant que l'état s'améliore et que la tolérance le permet.

On se maintient ensuite à ce niveau, pendant quelque temps, puis on baisse progressivement tant que n'apparaît pas une recrudescence des symptômes parkinsoniens.

Exemple : on commence par une demi-cuillerée à café du vin à 0,50 %, une demi-heure après le repas de midi.

Si elle est bien supportée, au bout de 3 ou 4 jours, on donne une autre demi-cuillerée à café après le repas du soir.

Puis on passe à 2 demi-cuillerées à café.

Puis on monte à 2 cuillerées à café, et ainsi de suite.

Il y a toujours intérêt à fractionner l'administration du médicament : 3 prises par jour constituent un rythme recommandable.

La dose nécessaire pour obtenir la plus grande amélioration sans phénomènes toxiques est très variable selon les cas.

Chez certains, il n'est pas nécessaire ou pas possible de dépasser 2 ou 3 cuillerées à café de vin belladonné par jour, tandis que chez d'autres, on arrive à prescrire jusqu'à 3 cuillerées à soupe *pro die*, quantité qui ne devra être dépassée que dans des circonstances exceptionnelles. Après une quinzaine de jours où l'on se maintient à ce chiffre maximum, on baisse progressivement par demi-cuillerées à café toutes les semaines et l'on se maintient au niveau au-dessous duquel les troubles réapparaissent.

Nous verrons que, même alors, et bien que l'équilibre semble trouvé, des incidents inattendus demeurent possibles ; quant à la durée des résultats, elle sera étudiée plus loin. Disons seulement ici que le traitement devra être continué très longtemps.

B. — EXTRAIT FLUIDE DE RACINE DE BELLADONE

Il a été préconisé par SOLDI et TRABUCCHI, qui utilisent un extrait dont 100 cc. correspondent à 100 grammes de racine de belladone et dont la teneur en alcaloïdes est d'environ 0,25 gr. %.

En France, Jean LEREBoullet a employé un extrait à 0,50 gr. d'alcaloïdes %, soit 1/10^e de milligramme d'alcaloïde par goutte de la solution.

Il en administre progressivement jusqu'à 50 ou même 60 gouttes avec des résultats encourageants, mais qui ne portent que sur une dizaine de malades.

C. — TEINTURE DE RACINE DE BELLADONE

Elle est préconisée par KUIPER et VAN DER WIELEN qui conseillent une teinture à 0,04 % d'alcaloïdes (rappelons que le vin belladonné est à 0,02 %). Nous n'avons pu retrouver d'essais cliniques poursuivis avec cette préparation.

II. — Traitement par l'atropine

C'est la méthode de RÖMER.

On utilise le sulfate d'atropine en solution à 1 pour 200 (sulfate neutre d'atropine, 0,50 gr. ; eau distillée, 10 cc. Chaque goutte de cette solution renferme 1/4 de milligramme de sulfate d'atropine.

On commence par 10 ou 15 gouttes en 3 prises quotidiennes et on augmente progressivement d'une goutte par jour pour atteindre des doses qui dans certaines observations ont dépassé cent gouttes. On se maintient ensuite à ce niveau, car il est généralement impossible de l'abaisser sans voir reparaître les troubles. MARINESCO et FAÇON, cependant, affirment qu'on arrive plus tard à baisser les doses.

Malheureusement, cette posologie est un peu théorique, car bien souvent des accidents toxiques surviennent avant que ne soient atteints les chiffres vraiment efficaces.

III. — Thérapeutiques adjuvantes

a) Il est inutile d'insister sur l'intérêt qu'il y a à associer le massage, la mobilisation, les bains chauds, pratiques dont les bienfaits ne sont plus à démontrer dans la maladie de Parkinson. De même, on proscrira le thé, le café, le tabac, tous les excitants et les aliments indigestes. Le régime alcalinisant et les purgations sont préconisées par les auteurs italiens.

b) Contre la tendance évolutive de la maladie, on adjoindra à la cure belladonnée les médications anti-infectieuses classiques : salicylate de soude ou hexaméthylène tétramine par voie intra-veineuse, lysats neurotropes de cultures de *bacillus prodigiosus* et de *staphylocoque*. Nous verrons les petits traitements qu'on peut opposer aux petits inconvénients de la belladone.

c) Enfin, une dernière question se pose. Faut-il prescrire, en même temps que la cure bulgare, d'autres traitements alcaloïdiques du parkinsonisme ? (poudre de feuilles de *datura*, *hyoscyamine*, *hyoscine*, etc.).

Nous ne le conseillons pas. On risque ainsi de voir apparaître des intoxications complexes et, d'autre part, on ne sait plus à quel corps attribuer les améliorations que l'on observe. Nous jugeons bien préférable d'alterner les médications et de réserver aux intervalles de la cure bulgare la prise des autres alcaloïdes dont l'activité, du reste, est habituellement bien moindre.

Insistons encore, pour terminer, quel que soit le produit employé, sur le caractère individuel de cette thérapeutique et la nécessité d'approprier par tâtonnements la dose du médicament à chacun des cas particuliers que le médecin aura à traiter.

CHAPITRE IV

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Le traitement belladonné des rigidités extrapyramidales n'est pas un traitement inoffensif et susceptible d'être mis entre toutes les mains. Les résultats sont suffisamment bons et les accidents suffisamment rares pour en justifier l'emploi ; il est néanmoins nécessaire de bien connaître toutes les complications qui peuvent survenir en cours du traitement pour les prévenir ou leur opposer, si malgré tout elles apparaissent, une thérapeutique efficace, et parvenir ainsi à les réduire au minimum.

C'est de la comparaison entre les incidents de la méthode et les améliorations qu'elle donne que vont découler ses indications.

Trois ordres de troubles bien différents sont à considérer successivement.

1^o Certains accidents surviennent pour des doses généralement bien tolérées, dès les premières prises du produit. Dans leur genèse, il semble que la toxicité de la belladone joue un rôle moindre que l'excessive susceptibilité de l'organisme qui la reçoit : on peut les appeler, en conservant à ce mot un sens très vague, des troubles d'*intolérance* au médicament.

2^o La nécessité d'utiliser de fortes doses ne va pas sans quelques petits inconvénients : au cours de la cure bulgare, ou bien plus encore du traitement par l'atropine, il est habituel d'observer des incidents légers, qui sont ceux que l'on signale classiquement dans les traités comme les prodromes de l'intoxication belladonnée. Ils ne doivent pas faire abandonner la thérapeutique, mais on tâchera de leur op-

poser de petits moyens destinés à éviter au malade les gênes mineures de ce procédé de traitement.

3^o Quant aux grands accidents toxiques, ils sont infiniment plus rares, et s'observent bien plus fréquemment, nous le verrons, avec l'atropine qu'avec la cure bulgare.

Leurs circonstances d'apparition, les antidotes qu'on doit employer contre eux méritent d'être bien connus du médecin.

Leur gravité est du reste minime : la belladone et ses alcaloïdes ne sont pas, en effet, des poisons cytolytiques (comme l'arsenic ou le phosphore, par exemple) ; ils ne s'attaquent pas aux cellules des parenchymes de l'organisme et dès qu'on interrompt la prise du médicament, son élimination se fait très vite, et tous les troubles qu'il produit disparaissent. C'est dire que les accidents sont transitoires, et que la mort ne surviendrait que si on ne tenait vraiment aucun compte de grossières contre-indications.

4^o Enfin, après l'exposé de tous les ennuis possibles, il restera à examiner leur fréquence relative selon les modalités de la thérapeutique utilisée.

I. — Troubles d'intolérance

Ils surviennent chez un petit nombre de sujets, mais c'est leur existence qui oblige à une grande prudence au début du traitement.

Dès la première cuillerée à café de vin belladonné, ou bien plus encore dès les premières gouttes d'atropine, on peut voir apparaître des vomissements violents, de l'agitation, parfois même de la confusion mentale. Chez l'homme normal, ces troubles sont de règle aux doses utilisées. Mais on sait depuis les travaux de RÖMER que c'est justement la particularité des parkinsoniens de tolérer des doses énormes de belladone. Nous reviendrons plus loin sur ce point si curieux. Chacun sait que la belladone est un poison du système végétatif, et sans doute les lésions bien connues de ce système au cours de la maladie de Parkinson expliquent-ils la remarquable tolérance de ces sujets.

On peut supposer alors que, dans un certain nombre de cas, les atteintes végétatives sont moins marquées, d'où une susceptibilité plus proche de la normale, mais qui devient paradoxalement nocive en empêchant de mettre en œuvre une thérapeutique qui n'est efficace qu'à fortes doses.

Cette explication demeure absolument hypothétique, mais le fait que des ennuis surviennent quelquefois dès le début demeure.

Il faut alors interrompre la belladone ; après quelques semaines de repos, on pourra essayer de la reprendre très prudemment, mais en général la deuxième tentative n'est pas plus heureuse que la première et, dans ces conditions, on doit renoncer à cette thérapeutique.

Heureusement, les intolérances ne sont pas fréquentes, surtout, nous le verrons, avec la cure bulgare qui est bien mieux acceptée par l'organisme que l'atropine.

II. — Petits incidents de la cure

Ils traduisent la saturation de l'organisme par les alcaloïdes de la belladone, mais *ne sauraient en aucune façon inciter à interrompre le traitement.*

a) *La sécheresse de la bouche* est presque constante ; il est vrai qu'elle est d'autant mieux acceptée par *le malade* qu'elle remplace une salivation souvent fort gênante. Quelquefois après quelques jours de traitement, le dessèchement des muqueuses s'atténue, mais plus souvent il persiste, s'exagérant 1/2 heure après chaque prise de belladone.

C'est pour l'atténuer, semble-t-il, que l'inventeur de la cure bulgare, YVAN RAEFF, faisait mâcher longuement par ses clients une racine d'*acorus calamus*. On peut imiter cet ingénieux empirique en prescrivant de la racine de guimauve. On fera rincer la bouche fréquemment. On évitera les aliments très secs ou très épicés. Ainsi sera atténué ce petit ennui sans gravité, auquel d'ailleurs les sujets s'accoutument rapidement et qu'aucun ne met en balance avec les avantages qu'il retire de la cure.

Il est rare que la sensation de bouche pâteuse devienne

vraiment intense et arrive véritablement à gêner l'alimentation : dans ce cas on se trouvera bien d'adjoindre un peu avant les repas une potion au nitrate de pilocarpine qui excite la sécrétion salivaire. Mais il est presque toujours inutile de recourir à cette mesure.

b) *Les troubles visuels* sont très fréquents eux aussi : c'est la classique paralysie de l'accommodation avec mydriase. Par conséquent, le malade est gêné pour lire, écrire ou voir de près. Le port de lunettes de presbytie est souvent nécessaire pour remédier à cette légère infirmité.

c) *Les troubles du rythme cardiaque*, contrairement à ce que l'on pourrait penser, sont des plus rares, et pour notre part, nous n'en avons jamais observé. Théoriquement, on devrait constater une tachycardie extrême. Dans la pratique, nous ne l'avons jamais vu dépasser 90 pulsations à la minute, et il est tout à fait superflu de lui opposer aucun traitement.

Le myocarde, la pression artérielle ne sont pas influencés par la cure, à condition évidemment de ne pas la pratiquer chez des sujets tarés. Dans deux cas, nous avons vérifié par l'électrocardiogramme l'absence de modifications des complexes électriques.

d) *La constipation* est de règle et souvent rebelle. Elle est due à la paralysie du vague qui préside aux contractions de l'intestin. Les suppositoires, les laxatifs seront nécessaires et habituellement suffisants. Il n'en reste pas moins qu'une surveillance attentive de l'intestin est de règle, car cette constipation n'est que le premier degré d'une grave complication, l'occlusion intestinale, qui sera étudiée dans le chapitre suivant. La diarrhée a été signalée par MARINESCO et FAÇON qui l'attribuent à l'anacidité gastrique, car l'administration d'HCl et de pepsine leur ont permis de la combattre.

e) De même, de légers *troubles vésicaux*, pollakiurie, dysurie, sont sans gravité, mais peuvent être les signes avant-coureurs d'accidents plus sérieux.

f) Une certaine *excitation psychique* s'observe parfois au cours de la cure belladonnée ; rappelons la nécessité d'éviter dans le régime alimentaire tous les excitants. On pourra

aussi évidemment adjoindre des sédatifs, gardénal en particulier, mais c'est habituellement inutile et il vaut mieux éviter d'infliger au malade des intoxications thérapeutiques supplémentaires.

g) Quant à la *congestion de la face*, parfois accompagnée de bouffées de chaleur, elle est sans importance, mais contribue avec la mydriase à donner aux sujets en traitement un facies un peu particulier assez différent de l'aspect habituel des parkinsoniens.

L'énumération de tous ces petits troubles qu'on n'observe jamais tous à la fois est longue, mais la gêne qu'ils infligent au malade demeure presque toujours insignifiante et doit être négligée dans la conduite de la cure. Il n'en est plus de même des symptômes qu'il nous reste à examiner maintenant.

III. — Accidents véritables de la cure

C'est eux qui nécessitent une surveillance véritable, car leur apparition doit faire immédiatement baisser les doses d'une façon considérable, sinon interrompre la cure, car il est parfois ennuyeux de sevrer brusquement un organisme accoutumé à de très fortes quantités de belladone.

On doit en distinguer deux catégories :

— les uns sont dûs aux déficiences organiques du sujet : il s'agit de tarés chez qui le traitement provoque l'insuffisance d'un organe déjà antérieurement lésé. Ces accidents sont évitables par la sélection des patients à soumettre à la méthode. C'est leur possibilité, en un mot, qui est à l'origine des contre-indications ;

— l'autre catégorie comprend, au contraire, les accidents véritables, beaucoup plus difficiles à prévenir, et qu'il faut tâcher de dépister dès leur début.

a) *Défaillances organiques à l'occasion du traitement belladoné.* — Elles peuvent survenir chez tous les tarés à qui l'on doit refuser le bénéfice de la méthode.

C'est ainsi qu'on a signalé chez des sujets atteints de

lésions organiques du *cœur*, du *foie*, ou des *reins*, l'apparition d'insuffisance de ces organes.

Un examen complet du malade, un dosage de l'azotémie devront donc être pratiqués systématiquement avant l'instauration de la thérapeutique.

Deux ordres de malades surtout devront être écartés ou du moins traités avec la plus grande prudence :

— *les mentaux*, chez qui les troubles psychiques s'exagèrent souvent sous l'influence de l'intoxication belladonnée,

— et plus encore *les prostatiques* chez lesquels le risque de provoquer une rétention d'urines est très grand.

b) *Accidents véritables du traitement belladonné.*

C'est eux qui font le vrai danger de la cure. Ils sont d'autant plus ennuyeux qu'ils surviennent parfois brusquement, au cours d'un traitement jusque-là normalement toléré, et sans que rien les fasse prévoir. D'où l'absolue nécessité d'une surveillance quotidienne du malade par le médecin.

On peut en distinguer divers ordres :

1^o *Des accidents généraux de saturation* par la belladone.

Ils surviennent progressivement et pour de fortes doses et, n'étant pas une surprise, ne sont pas bien dangereux.

α) *L'asthénie, l'amaigrissement, de petites poussées thermiques*, tous symptômes qu'on observe parfois à un degré modéré au cours de la cure, peuvent s'accentuer jusqu'à imposer la suspension de la thérapeutique atropinique ;

β) De grands *vomissements* incoercibles, symptôme bien classique de l'intoxication belladonnée, sont possibles également dans des cas du reste exceptionnels ;

γ) De même, certains auteurs ont observé des troubles de grande excitation psychique, véritable *ivresse belladonnée*, telle qu'elle est décrite dans les traités.

Il faut insister sur la rareté de ces accidents. Chez les parkinsoniens dont la tolérance surprenante à la belladone est bien connue maintenant.

Si cependant ils surviennent, l'interruption de la cure et une thérapeutique symptomatique : toniques, eau chloroformée, sédatifs, etc., en viennent à bout sans aucune diffi-

culté. Jamais on n'observe de séquelles ni même de troubles prolongés au delà de quelques jours.

2^o *Des accidents localisés* sont possibles aussi. Ils portent sur l'intestin et la vessie et c'est dans ce cas que l'on peut voir éclater brutalement les troubles.

Parfois cependant, on sera mis en éveil par une constipation de plus en plus rebelle, ou une difficulté croissante des mictions, symptômes d'alarme qui devront inciter à une posologie moins élevée des solutions belladonnées. Mais, d'autres fois, tout prodrome fait défaut et c'est d'une façon absolument brutale qu'éclatent les accidents.

α) La paralysie intestinale se manifeste par un ballonnement abdominal avec tympanisme. L'arrêt des matières et souvent même des gaz est complet et les laxatifs demeurent sans effet.

Il faut immédiatement arrêter la belladone et solliciter le péristaltisme intestinal par de grands lavements huileux et surtout par les excitants pharmacologiques des mouvements de l'intestin : physostigmine ou extrait hypophysaire postérieur.

Dans ces conditions, l'état occlusif cède en quelques heures.

Ultérieurement, le traitement belladonné sera continué à des doses bien plus faibles. Il est curieux de noter que dans certaines observations, on a pu revenir à des chiffres aussi élevés qu'auparavant sans voir reparaître les ennuis intestinaux.

β) La paralysie vésicale est possible également. L'arrêt de la belladone, le cathétérisme en viennent aisément à bout.

Ultérieurement, on se conduira comme dans le cas précédent.

3^o Enfin, il faut dire un mot de l'*accoutumance* excessive à la belladone qui a été signalée et qui fait qu'on a peine à interrompre le traitement. Cette véritable *atropinomanie* existe seulement avec la méthode de RÖMER. Elle n'apparaît pas au cours de la cure bulgare, mais il est certain que lorsqu'on veut cesser la thérapeutique, il ne faut pas le

faire brusquement et il est nécessaire de baisser presque aussi lentement qu'on a augmenté les doses.

Telle est la description de tous les accidents du traitement belladonné. On voit qu'aucun n'est vraiment grave, que la sélection et la surveillance des malades permettent de les éviter en très grande partie, ou du moins de les combattre à leur extrême début et les bienfaits de la cure compensent amplement, on va le voir, les quelques inconvénients qu'elle peut présenter.

IV. — Répartition des accidents

Ils sont infiniment plus fréquents avec le traitement par l'atropine qu'avec la cure bulgare.

L'intolérance à l'atropine s'observe dans au moins $1/3$ des cas, celle au vin belladonné dans $1/10$ environ, si nous en croyons nos observations personnelles, celles de la littérature et l'enquête que nous avons faite auprès d'un certain nombre de neurologues.

Les accidents de saturation sont presque de règle avec les très fortes doses d'atropine ; la cure bulgare est habituellement bien tolérée, au contraire, et on ne saurait comparer l'état général des sujets soumis à la première et souvent très fatigués, à celui de ceux qui subissent la seconde et qui apparaissent bien plus florides.

Les troubles vésicaux et intestinaux semblent apparaître par contre, avec une fréquence égale au cours des deux procédés.

D'une façon générale, il est permis de dire, pour clore ce chapitre, que les incidents du traitement belladonné ne sont fréquents que dans leurs formes mineures ; que s'ils nécessitent une surveillance attentive pour les prévenir ou les dépister, ils ne sont pas graves ; enfin qu'ils sont moins fréquents avec le vin belladonné qu'avec la solution d'atropine, fait du reste controversé et dont la discussion sera reprise plus loin.

CHAPITRE V

RÉSULTATS

Il faut les examiner, tout d'abord analytiquement, sur chacun des symptômes que l'on se propose de traiter, pour chercher ensuite à donner une vue synthétique de l'intensité des caractères et de la fréquence des améliorations obtenues.

On aura enfin à comparer l'efficacité des deux méthodes de cure.

I. — Analyse des effets du traitement belladonné

a) *La rigidité musculaire* est surtout influencée. Il est rare qu'à un degré plus ou moins grand elle ne soit pas diminuée. Ce fait constaté, dès le début, par PANEGROSSI, FERRANINI, a été retrouvé par tous les auteurs qui se sont occupés de la question. MARINO BENVENUTI a fait une étude graphique de l'assouplissement provoqué par cette thérapeutique. Il est plus ou moins grand selon les cas. Tantôt, le bénéfice retiré est léger, tantôt il est considérable au contraire, et des récupérations sociales impressionnantes sont possibles, faisant parler de « miracles » dans certaines observations italiennes.

Le retour de la parole, de l'écriture, de la marche en sont la conséquence, alors que ces gestes étaient impossibles parfois depuis des années.

Nos constatations sur ce point concordent avec celles qui ont été faites un peu partout.

Le traitement belladonné tend donc à supprimer ce court-

circuit, cette erreur d'aiguillage que constitue l'hypertonie extra pyramidale. Il apporte la preuve que celle-ci ne relève pas de lésions destructives, mais d'inhibitions qui s'exerceront d'une façon excessive ou insuffisante.

Toutes les rigidités de cet ordre avec leurs caractères classiques de rigidités plastiques, prédominant à la racine des membres, ne s'accompagnant pas d'exagération des réflexes tendineux ou de syndromes pyramidaux, mais d'une exagération des réflexes de posture sont susceptibles d'être influencés. En dehors de la contracture parkinsonienne, on trouvera dans nos observations des exemples d'amélioration de maladie de LITTLE (non pyramidale), et même d'athétose double avec rigidité. Nous avons même cru observer aussi un cas de rigidité décérébrée traitée par un de nos confrères avec un certain succès.

Par contre, sur la contracture pyramidale, jamais personne n'a obtenu le moindre résultat. Après beaucoup d'autres, nous avons fait quelques tentatives sur des hémiplegies, des scléroses en plaques, etc., avec l'échec le plus complet.

b) *Les signes satellites* de la rigidité sont améliorés également.

1^o Outre l'assouplissement des *gestes* déjà signalé, il faut citer le retour à la normale du *facies* qui perd son caractère figé.

2^o Le phénomène de la *roue dentée* de même s'atténue ou disparaît, tant aux articulations qu'aux yeux.

Là encore MARINO BENVENUTI a pu enregistrer des graphiques tout à fait démonstratifs.

3^o La même constatation peut être faite pour les *réflexes de posture* dont l'intensité se rapproche de la normale sans cependant l'atteindre complètement.

4^o On a signalé aussi, mais nous n'en avons pas fait de vérification personnelle, l'existence d'une influence sur les *réactions électriques* des muscles (du reste bien variables dans la maladie de Parkinson).

5^o Enfin, PANEGROSSI a vu rétrocéder des troubles comme la *catatonie* et la *catalepsie*.

c) Le deuxième grand symptôme du parkinsonisme, le

tremblement est beaucoup moins favorablement influencé, au point que certains auteurs comme FERRANINI, POPEK, n'admettent qu'un effet transitoire ou nul. Il est certain que le tremblement est beaucoup moins docile à la cure belladonnée que la rigidité. Il n'est cependant pas complètement rebelle. PANEGROSSI a cité des améliorations bien nettes, comme celle de ce peintre qui a pu reprendre son métier après la cure bulgare.

ROURE a vu le tremblement cesser dans 6 cas sur 26, et s'atténuer dans 13 de ses observations.

Nous-même, avons pu noter des diminutions incontestables de ce trouble.

d) A côté du tremblement, il faut placer un certain nombre de *mouvements anormaux* plus ou moins fréquemment retrouvés.

1^o Les *spasmes oculogyres* sont les plus habituels. Ils sont souvent supprimés en totalité ou en partie. Les crises d'« yeux au plafond » s'espacent, deviennent moins fréquentes ou même disparaissent, mais ce résultat demeure précaire, à la merci d'une émotion, d'un effort, de troubles atmosphériques (PANEGROSSI). Cette opinion moyenne est celle à laquelle nos observations nous ont conduit à nous rallier, mais l'unanimité est loin d'être faite puisque POPEK, sur 35 malades n'a mis en évidence aucune réaction, alors que ROURE prétend avoir obtenu une amélioration de ces spasmes dans 13 cas sur 13.

2^o Les autres phénomènes hyperkinétiques sont bien plus rares ; tics, spasmes musculaires, torticolis spasmodiques semblent peu sensibles à la thérapeutique belladonnée. Les spasmes de torsion, par contre, s'y montrent très dociles.

Quant aux kinésies paradoxales, elles sont très notablement diminuées, comme nous avons pu nous en assurer personnellement.

e) Le troisième grand système classique de la maladie de Parkinson est constitué par la perte des *mouvements automatiques* et associés.

Eux aussi, sont susceptibles de se rapprocher de la normale, fait très important qui contribue beaucoup au retour

des gestes, alors que ces perturbations motrices, étant automatiques, ne sont pas susceptibles de s'amender par la rééducation.

f) *Les troubles sécrétoires* courants dans la maladie de Parkinson sont, après la rigidité, les signes les plus complètement corrigés par la cure belladonnée. Ceci n'a du reste rien de surprenant, puisqu'il s'agit essentiellement de phénomènes d'hypersécrétion, et que l'effet inhibiteur de la belladone sur les sécrétions est tout à fait classique.

La sialorrhée, parfois si pénible, est tarie et nous avons vu que le processus de guérison dans ce cas dépassait même souvent le but.

De même, on assiste à la disparition des sueurs profuses assez souvent observées, et de cette hyper-activité des glandes sébacées qui donne au facies des parkinsoniens un aspect pommadé bien particulier.

g) Il existe parfois dans la maladie de Parkinson des symptômes assez hétéroclites que l'on peut grouper sous le vocable vague de *symptômes végétatifs*.

Tels sont les troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, acrocyanose, modifications de la pulsabilité artérielle), les modifications du sommeil, les poussées thermiques, apparues sans cause apparente, infectieuse en particulier, qui les justifie.

Les auteurs ont signalé des améliorations de tous ces accidents.

h) L'obésité, la polyurie, témoins d'une atteinte de la région du III^e ventricule et qui s'associent parfois au syndrome parkinsonien, ne sont pas modifiés par le traitement si nous en jugons d'après deux cas personnels. Nous n'avons pu trouver dans la littérature d'indications sur ce point.

i) Les douleurs rebelles, d'origine obscure, et qui tourmentent parfois les parkinsoniens, cèdent souvent à la cure belladonnée.

j) Enfin, l'action sur les *troubles psychiques* est considérée d'une façon un peu contradictoire par les divers auteurs. Elle est excellente pour PANEGROSSI, nulle d'après POPEK, mé-

diocre selon BENVENUTI qui a utilisé des tests psychométriques et psychochronométriques. En réalité, lorsqu'on reprend les observations, il semble qu'il faille distinguer deux ordres de symptômes :

a) *L'état mental habituel* des parkinsoniens ; ceux ci sont souvent déprimés, irritables, instables. Il entre dans cet état d'esprit une faible part de modifications pathologiques. C'est justement bien souvent parce qu'ils n'ont pas de grave diminution psychique que les parkinsoniens sont tristes étant restés conscients de leur état ; aussi s'explique-t-on facilement que sous l'influence de l'amélioration qu'ils ressentent du fait de la cure belladonnée, ces sujets renaissent à l'espoir, et leur caractère s'en trouve amélioré.

b) Mais quand on passe aux *troubles mentaux* véritables : perversions, obsessions, etc., il n'en est pas de même et le traitement se montre non seulement inefficace, mais nocif et exagère les perturbations psychiques. Il s'agit donc là plutôt d'une contre-indication, heureusement assez rarement rencontrée en pratique.

En résumé, on voit que la thérapeutique belladonnée exerce, dans un nombre de cas dont la fréquence va être examinée, une influence remarquable sur la rigidité musculaire et par suite sur la motilité et les possibilités sociales des malades ; qu'elle supprime les troubles sécrétoires, les algies ; qu'elle atténue moins souvent et moins complètement les mouvements anormaux tels que le tremblement ou les crises oculogyres et les perturbations végétatives, et qu'elle n'exerce aucune influence sur les syndromes parfois associés à la maladie de Parkinson : obésité ou troubles mentaux véritables.

II. — Étude globale des effets du traitement belladonné

a) *La fréquence* avec laquelle on obtient des succès est très diversement appréciée.

I. — CURE BULGARE

Les auteurs Italiens sont tout à fait enthousiastes. FERRANINI sans préciser les chiffres, a amélioré tous ses patients.

PANEGROSSI, sur 258 malades, n'en a vu aucun qui n'ait retiré un bénéfice (plus ou moins grand naturellement) de la cure.

ROSSI, sur 43 cas, OSWALDO MECO sur 100 malades. ASCHIERI, UDAONTO sont tout aussi optimistes.

LÉVI BIANCHINI a obtenu 49 succès sur 50 cas. De même, ROURE, sur 31 cas a enregistré 30 améliorations. ROGER, PAILLAS qui ont fourni les malades de ROURE partagent sa satisfaction. Mais d'autres médecins sont moins affirmatifs. Ils se plaignent du reste moins de l'inefficacité de la méthode que de sa toxicité qui limite ses possibilités d'utilisation.

POPEK a vu que les formes légères surtout étaient influencées favorablement. Il a eu 23 succès sur 35 malades.

Jean LEREBoullet a constaté également de très heureux résultats mais il a trouvé aussi des « malades chez lesquels l'action s'est révélée nulle ou presque nulle ». Il soulève la question des thérapeutiques adjuvantes dans les améliorations observées en Italie. Enfin, il insiste sur la fréquence des petits incidents, jamais graves, mais parfois assez ennuyeux pour empêcher la continuation du traitement.

MARINESCO et FAÇON, sans nier les vertus thérapeutiques de la cure bulgare, ont été frappés de la presque constance des troubles psychiques à type de confusion mentale. Il est vrai qu'ils n'ont traité que 5 malades, et ce chiffre réduit contraste avec l'importance de leur statistique sur l'atropine à fortes doses.

*
* *

Il est tout à fait certain que lorsque le vin de racine de belladone est toléré, il est rare qu'il ne provoque pas une amélioration. Les cas impressionnants de paralytiques rendus à la motilité, des muets qui parlent, etc., sont moins fréquents qu'on ne le croirait à la lecture des auteurs italiens, mais ils existent. Tous ceux qui ont essayé la méthode en ont observé. Bien plus souvent, on enregistre des succès plus modestes, mais certains. Il semble exister une certaine irrégularité selon les vins. Jean LEREBoullet note expressé-

ment le fait. C'est dire l'utilité d'un titrage en alcaloïdes qui assure la stabilité des effets de la solution. On trouvera ce sujet traité dans un chapitre précédent. Le point important est celui de l'efficacité et de la toxicité relative de la cure bulgare par rapport aux autres méthodes thérapeutiques. Il sera examiné à part, mais l'action du vin belladonné est indiscutable quoique, nous le verrons, très individuelle.

2. TRAITEMENT PAR L'ATROPINE. — RÖMER, MARINESCO et FAÇON, après expérimentation sur des malades très nombreux, en disent merveille.

Sur leurs 51 premiers cas, ces derniers auteurs ont vu la rigidité constamment améliorée et parfois dans des proportions considérables ; le tremblement a disparu 23 fois ; les spasmes oculogyres ont diminué 18 fois sans disparaître. 60 % des malades ont pu reprendre leurs occupations.

Ils ont pu supprimer un grand spasme de torsion qui persistait depuis des années, et affirment avoir été très peu gênés par les troubles toxiques.

Un nouvel essai sur 200 malades les a confirmés dans leurs conclusions.

Cependant, de nombreux auteurs (RAVINA, ROGER, les Italiens, sont d'un avis différent et nous-mêmes avons observé très fréquemment de graves ennuis avec la méthode de RÖMER.

b) Il faut examiner maintenant les *modalités* de l'amélioration obtenue par les cures belladonnées.

1^o Son *intensité* est très variable. A côté de véritables résurrections, on se trouvera d'autres fois, quoique la maladie ne semble pas plus avancée, devant des améliorations faibles ou même nulles. Il est impossible de prévoir le résultat avant d'avoir essayé le traitement et l'inégalité des effets déjoue tout pronostic.

2^o C'est ainsi que la *gravité* de l'atteinte parkinsonienne que l'on traite n'a pas une influence aussi grande qu'on pourrait le croire.

Certes, d'une façon générale, qu'il s'agisse d'atropine ou de cure bulgare, ce sont surtout les cas moyens ou légers qui

s'améliorent au point, nous disent les auteurs italiens et marseillais, qu'il est parfois difficile, si l'on n'est pas prévenu, de dire que l'on se trouve devant un parkinsonien.

Mais tel malade, cependant peu touché, se montrera réfractaire, alors qu'un autre grand infirme, présentera une transformation surprenante. Des exemples étonnants en ont été publiés. Des sujets grabataires depuis des années, muets, qui ne pouvaient ni marcher, ni manger seuls ont retrouvé la parole et une motilité satisfaisante ; les succès qui méritaient de retenir l'attention ne doivent pas faire oublier, qu'en général, les effets sont bien relatifs. Rien n'est plus individuel que les résultats de la cure ; si nous connaissions les raisons qui rendent certains patients sensibles et d'autres rebelles, nous serions plus renseignés que nous ne le sommes maintenant sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson. En attendant, seul, un essai peut fixer le pronostic.

3^o Les mêmes considérations s'appliquent à l'*ancienneté* de la maladie. En principe, les cas récents sont mieux influencés que les cas invétérés. C'est du moins l'opinion de MARINESCO et FAÇON en ce qui concerne l'atropine, les auteurs insistent aussi sur ce qu'il vaut mieux qu'il n'y ait pas eu d'autre traitement antérieur.

Mais tout cela n'a rien d'absolu. Et pour la cure bulgare, les plus beaux triomphes sont justement souvent des gens atteints depuis de nombreuses années.

4^o On doit attacher un peu plus d'importance à l'*âge* du malade. Non pas que là des paradoxes ne soient possibles et même fréquents. Mais il est certain que les vieillards supportent moins bien les hautes doses de belladone. L'état de leurs viscères les prédispose à toutes les complications et la cure, si elle n'est pas contre-indiquée doit du moins être très prudente chez eux.

Bien entendu on tiendra moins compte de l'âge légal que de l'âge physiologique et du degré d'usure de l'organisme.

En gros, au-dessus de 60 ans, les effets sont souvent médiocres : exemple, la statistique de Jean LEREBoullet, 6 malades de plus de 60 ans ont donné 5 améliorations légères, 6 malades de moins de 60 ans, 6 bons résultats.

Il est vrai que ces statistiques sont moins démonstratives

qu'elles ne le paraissent, car chez les vieillards il s'agit souvent de parkinson sénile ; chez les jeunes, au contraire, de parkinson post-encéphalitique, où en dehors de toute question d'âge, l'efficacité du traitement est bien plus grande.

Quant à la durée de l'amélioration elle est toujours faible. Il s'agit d'un traitement symptomatique ou plutôt physiopathologique, mais qui n'agit en rien sur la cause même de la maladie.

Pour l'atropine, tout le monde est d'accord ; dès la suppression de cet alcaloïde tous les accidents reparaissent. Tout au plus certains admettent-ils avec MARINESCO et FAÇON, qu'au bout d'un certain temps, on peut diminuer les doses sans amoindrir les effets.

Pour la cure bulgare, d'après leurs auteurs italiens et PANEGRASSI en particulier, les effets seraient beaucoup plus durables ; au bout d'un an d'interruption ils persisteraient encore ou même parfois continueraient à progresser.

Mais cette assertion est contredite par tous les autres médecins, même les plus favorables au vin Belladonné.

Au bout de très peu de temps, le bénéfice du traitement est perdu. Aussi est-il difficile d'interrompre. Mais on peut presque toujours diminuer les doses à prescrire.

La cure peut du reste être continuée très longtemps, des années dans certaines observations. Les complications, les accidents apparaissent plutôt au début, puis se produit une sorte de mithridatisation de l'organisme. Malgré tout, il y a intérêt de temps à autre à baisser les doses, pour reprendre ensuite les quantités précédemment absorbées. Il arrive du reste que l'accoutumance se fasse non seulement aux propriétés toxiques, mais aussi aux propriétés thérapeutiques, et que le traitement, d'abord très efficace, le devienne de moins en moins. Nous avons observé personnellement des exemples de ce fait.

En général, pourtant, l'amélioration symptomatique persiste tant que la belladone continue à être prise.

III. — Comparaison des effets du traitement belladonné

A) *Avec les autres traitements utilisés antérieurement.*

On peut rencontrer des malades qui se montrent plus sensibles au datura ou à la scopolamine qu'aux fortes doses de belladone. Mais ce sont là des exceptions, et d'une façon générale personne ne discute que cette thérapeutique, avec tous ses inconvénients de toxicité éventuelle, ne constitue un progrès considérable et ne permette d'obtenir des succès remarquables qui nous étaient interdits il y a quelques années.

B) *Comparaison du traitement par l'atropine et de la cure bulgare.*

Elle est très difficile à établir d'une façon valable. Dans des traitements aux résultats aussi individuels, c'est chez le même malade qu'il faudrait essayer successivement les deux thérapeutiques pour en rechercher l'équivalence et cette expérimentation rigoureuse a bien rarement été conduite d'une façon tout à fait précise.

Il faudrait aussi essayer de se rendre compte de la tolérance aux deux méthodes, mais on verra les divergences qui règnent sur ce point, parce qu'on juge plus sur des impressions que sur des faits et que trop souvent les auteurs s'attachent à un des procédés et ne font que des contrôles insuffisants avec l'autre.

Une autre façon de comparer les deux thérapeutiques belladonnées consiste à calculer la quantité d'alcaloïdes nécessaire pour obtenir un effet analogue dans les deux cas. En se fondant sur les doses usuelles on voit alors que la cure bulgare apporte à l'organisme une quantité plus de deux fois moindre que la cure atropinique. Mais, en réalité, cette comparaison n'est pas valable, car le vin de racine de belladone ne contient pas seulement des alcaloïdes, mais des substances non alcaloïdiques, encore mal ou pas du tout connues et qui jouent certainement un rôle important.

En réalité, le problème n'est soluble que cliniquement ; le véritable critérium, c'est l'amélioration fonctionnelle que

l'on obtient. Seulement, lorsqu'on interroge la littérature pour rechercher l'impression clinique des médecins, on trouve des affirmations assez contradictoires, les partisans de la cure bulgare étant toutefois beaucoup plus nombreux que ceux de l'atropine.

Ceux-ci sont essentiellement représentés par MARINESCO et FACON. Ces auteurs insistent sur l'innocuité de la méthode de RÖMER et son extrême efficacité. Pour eux, la cure bulgare est moins bien tolérée, et peut être un peu moins active. Elle ne doit être utilisée que lorsqu'existe une intolérance à l'atropine. Il est vrai que cette opinion se fonde sur 5 tentatives de cure bulgare seulement. Dans le même camp se range AMOS CHIABOV qui estime que les résultats des deux systèmes thérapeutiques sont à peu près équivalents, mais que la méthode de RÖMER, étant plus précise grâce à son titre alcaloïdique constant doit être préférée.

Mais l'avis inverse est beaucoup plus répandu. Les Italiens sont tout à fait formels. Pour PANEGROSSI, le vin belladonné est bien mieux toléré que l'atropine avec laquelle on ne peut guère dépasser 15 à 20 milligrammes sous peine de sévères intoxications, et dont les effets sont bien moins durables et moins complets.

BENVENUTI affirme, avec graphiques à l'appui, que la méthode de RAEFF donne des résultats supérieurs à celle de RÖMER, parce qu'elle met en jeu des alcaloïdes multiples en dehors de l'atropine.

Même opinion en Allemagne de la part de SELZER ANDERS et DESTÉ NEICHER ; pour eux les résultats sont sensiblement analogues, mais la cure bulgare donne de temps à autre un succès éclatant et nécessite une intoxication moins profonde de l'organisme.

En France, COSTE et DEVÈZE ; ROGER et ses élèves ; PAILLAS et ROURE ; Jean LEREBoullet préfèrent aussi le vin belladonné et n'ont pu donner des doses suffisantes d'atropine sans arriver à une intoxication.

Dans l'ensemble donc, il semble qu'il faille accorder la préférence au vin de racine de belladone, et la majorité de nos observations confirme ce fait. Mais, il ne faut pas être trop absolu et dans certains cas particuliers, au contraire,

l'atropine se montrera mieux supportée ou plus efficace. On en trouvera des exemples dans nos observations. Si bien que la seule règle de conduite est l'empirisme. C'est par l'étude des malades, de leur tolérance, de leurs réactions aux deux traitements qu'on devra se laisser guider sans aucune idée préconçue. Il y aura avantage, pour tenir compte de l'argument de fréquence, à commencer par la cure bulgare, mais en sachant le cas échéant ne pas s'y obstiner et la confronter avec les autres thérapeutiques.

Ici, plus encore peut-être qu'ailleurs en médecine, c'est le bon sens, l'absence d'esprit de système, et l'observation clinique attentive qui seront les meilleurs guides du traitement.

CHAPITRE VI

INDICATIONS et CONTRE-INDICATIONS

I. — Indications

A) *La maladie de Parkinson* constitue l'indication de beaucoup la plus importante de la cure belladonnée.

Les formes avec rigidité, avec sialorrhée sont, on l'a vu, plus sensibles que les autres.

C'est dire qu'on appliquera essentiellement la thérapeutique au *Parkinson post-encéphalitique*. Celui-ci apparaît chez des sujets jeunes ; la contracture y est bien plus marquée que le tremblement et la salivation particulièrement intense.

Il réunit ainsi toutes les conditions les plus favorables et par bonheur, c'est aussi et heureusement de beaucoup le plus fréquent.

C'est à titre de rareté qu'il faut citer le parkinsonisme lié à d'autres affections comme la syphilis ou l'intoxication par le manganèse ou le sulfure de carbone.

Reste la question de la maladie de Parkinson d'origine vasculaire ; c'est l'étiologie habituelle de la seule forme de cette maladie qu'on connaissait avant la guerre : la forme sénile. Là, l'indication est bien plus discutable. La rigidité fait défaut ou demeure discrète. Le tremblement occupe le premier plan du tableau clinique. Enfin, l'âge avancé de ces malades s'accompagne bien souvent de scléroses ou d'altérations viscérales diverses.

Ainsi, d'une part, la cure a moins de chance de succès, et d'autre part, ses dangers sont au maximum. Aussi devra-t-on se montrer extrêmement prudent et peser ce que l'on

peut attendre de la belladone dans chaque cas particulier par rapport à sa toxicité, et aux contre-indications qui vont être examinées dans un instant.

B) Dans toutes les *autres rigidités* de physiologie pathologique analogue à la rigidité parkinsonienne, la méthode belladonnée est la seule qui puisse donner quelques résultats, d'ailleurs inconstants. Aussi, devra-t-elle toujours être essayée, mais à doses moins élevées, car ce genre de malades ne possède pas l'extraordinaire tolérance à l'atropine si spéciale aux parkinsoniens.

On a signalé des succès :

1) Au cours du *spasme de torsion*, syndrome de ZIEHEN OPPENHEIM, parfois d'origine encéphalitique et qui d'autres fois surviennent sans cause apparente. MARINESCO a ainsi rendu, grâce à la méthode de RÖMER, une activité sociale normale à un sujet qui séjournait depuis plusieurs années dans son service, incapable d'aucun mouvement efficace ;

2) Dans la rigidité *décérébrée* que nous avons vu une fois améliorée d'une façon du reste discrète par l'atropine à fortes doses ;

3) Dans les *hémiplegies et diplégies infantiles*, à condition qu'elles ne soient pas dues à des lésions de la voie pyramidale. C'est ainsi que nous apportons une observation de maladie de LITTLE, congénitale, avec forte rigidité bilatérale de type extra-pyramidal, et quelques mouvements athétosiques. Cette symptomatologie qui atteste une lésion des noyaux gris centraux s'est atténuée manifestement sous l'influence de la cure bulgare. Mais le résultat ne s'est maintenu qu'en partie, d'autant que des phénomènes d'intoxication ont gêné le traitement ;

4) Dans l'*athétose double avec rigidité*, maladie de striatum. Nous apportons une observation où le malade a subi comparativement, la thérapeutique par l'atropine et celle par le vin belladonné. Leurs effets ont été à peu près analogues, nets, mais intenses du fait de la tolérance extrêmement faible de cette patiente, chez laquelle nous n'avons pu dépasser des doses tout à fait minimales. Seule, la *contracture* a été influencée, notablement du reste, les mouvements athétosiques restant sans changement ;

5) Il existe un certain nombre d'autres *maladies nerveuses* du même groupe, où l'on peut supposer que la belladone ne sera pas sans action, mais sur lesquelles nous n'avons pu retrouver de documents. Ainsi, la maladie de Wilson, certaines maladies familiales avec rigidité, etc.

Il serait très intéressant de faire dans toutes ces affections, des essais dont l'étendue demeurera toujours limitée par leur extrême rareté.

II. — *Contre-indications*

A) Certaines sont liées à l'*inutilité d'essayer* la méthode, on ne peut en espérer de résultat et seuls les inconvénients en subsistent. C'est ainsi que dans la *contracture pyramidale* des hémiplegies ou des paraplégies, on n'a jamais rapporté que des échecs. Nous ne pouvons que confirmer sur ce point l'opinion générale ; dans ces cas, la belladone n'a pas la moindre influence sur la rigidité, elle est mal tolérée et elle risque d'exagérer les troubles si fréquents au cours de ces affections. Elle est donc formellement contre-indiquée.

B) *Les véritables contre indications* surviennent chez des sujets qui, d'autre part, seraient susceptibles de profiter de la méthode, mais sont porteurs de tares organiques qui ne leur permettent pas de la supporter.

L'insuffisance cardiaque est ainsi une contre-indication. Devant une cardiopathie valvulaire bien compensée, on est autorisé, par contre, à faire un essai prudent qui pourra être favorable, comme des cas en ont été publiés.

De même, les *atteintes rénales* ou hépatiques doivent inciter à une extrême circonspection. En cas d'*hypertrophie* de la prostate ou de *rétrécissement urétral* avec troubles de la miction, ou lorsque dans l'affection nerveuse que l'on veut traiter existent des *troubles sphinctériens*, le danger de provoquer une rétention d'urine est tel que la belladone ne devra être utilisée que dans des cas tout à fait particuliers.

Il en est de même lorsqu'il existe des *troubles mentaux*, à condition qu'il s'agisse de psychoses véritables, et non de ces états dépressifs si couramment observés chez les parkinsoniens

et qui cèdent admirablement, au contraire, à la cure bulgare.

Chez les parkinsoniens cachectiques, on tendra à diminuer les doses, mais sans se laisser trop intimider, car bien souvent, si l'on atténue leur rigidité et qu'on leur rende une certaine activité, on voit leur état général subir une heureuse transformation.

Reste la question très délicate de l'âge. Il est évident que chez tout vieillard existe une atteinte plus ou moins discrète de tous les organes et c'est pourquoi il cumule les diverses contre-indications qui viennent d'être énumérées.

Aussi, certains auteurs proscrivent-ils les fortes doses de belladone au-dessus de 50 ans ; d'autres fixent la limite à 60 ans.

Cependant, il existe dans la littérature de si nombreuses observations de sujets âgés ou très âgés qui ont retiré un bénéfice considérable de cette thérapeutique qu'il nous paraît difficile de s'en priver systématiquement à partir d'un nombre d'années toujours le même.

Il y a des gens qui sont vieux à 40 ans, il en est d'autres qui demeurent jeunes jusqu'à un âge très avancé. C'est une question d'appréciation clinique, et seul un examen complet de tous les organes, la mesure de la tension artérielle, au besoin un dosage d'urée sanguine, une radiographie du cœur et de l'aorte permettront de prendre une décision en connaissance de cause.

CHAPITRE VII

MODE D'ACTION

Il est encore tout à fait obscur, nous en sommes réduits à des hypothèses, elles-mêmes des plus vagues, et nous ne pouvons qu'exposer brièvement les problèmes que pose l'action si remarquable du traitement belladonné.

Encore faut-il distinguer deux chapitres différents : 1^o les quelques faits physiologiques qui sont acquis ; 2^o la manière dont on peut se les expliquer et qui demeure du domaine des suppositions.

I. — Les faits

A) Le premier de ces faits, découvert par RÖMER et dont découlent tous les essais thérapeutiques ultérieurs, c'est *l'extrême tolérance des parkinsoniens post-encéphalitiques aux alcaloïdes de la belladone*.

Les doses maxima d'atropine qu'autorise le Codex sont :
un milligramme en une seule fois ;
deux milligrammes par 24 heures.

Elles demeurent bien inférieures à celles qu'on administre contre la rigidité parkinsonienne. C'est dans cette maladie seulement qu'on observe aussi nettement ce phénomène. Les tentatives de traitement de RÖMER ou de cure bulgare dans d'autres affections voisines, mais d'origine artérielle, par exemple, même en élevant très progressivement les doses, se heurtent bien plus vite à des symptômes toxiques.

Il existe donc au cours de la maladie de Parkinson, surtout lorsque celle-ci succède à l'encéphalite épidémique, une pertur-

bation spéciale qui diminue la sensibilité des malades aux constituants de la belladone.

Nous verrons plus loin les hypothèses qu'on peut émettre sur la nature de cette lésion.

Signalons cependant à ce propos que le parkinson n'est pas absolument la seule maladie nerveuse où la belladone et l'atropine soient particulièrement bien supportées à hautes doses. Les beaux travaux d'ALAJOUANINE sur l'action de l'atropine intraveineuse dans le traitement du tabes en font foi.

B) Mais cette sensibilité diminuée *n'est pas supprimée*. Cela serait possible : certaines espèces animales, les lapins en particulier, peuvent absorber de la belladone en quantité illimitée sans ressentir aucun malaise.

Chez les parkinsoniens, les accidents toxiques apparaissent, mais pour des doses plus élevées que normalement. Les propriétés habituelles sont conservées, mais de plus, apparaissent des actions nouvelles sur le tonus musculaire. La question va être de savoir si elles s'exercent par le même mécanisme que les effets classiques de l'atropine et sont simplement masquées normalement par l'impossibilité d'atteindre des doses suffisantes ou si elles sont d'une nature différente.

C) Enfin, le troisième fait acquis, c'est que le traitement belladonné améliore les *troubles consécutifs à une lésion des noyaux gris centraux*, et ceux-là seulement. Lorsque dans une maladie coexistent des symptômes de cet ordre et d'autres signes (pyramidaux, etc.) l'influence s'exerce uniquement sur les premiers à l'exclusion des autres. En outre, cet effet ne se retrouve pas chez l'homme sain.

II. — Les explications

Deux problèmes principaux se posent :

— quel est le corps responsable des améliorations observées ?

— par quel mécanisme agit-il ?

A) *Le corps actif* dans la méthode de Römer ne prête pas à discussion, c'est l'atropine.

Lorsque la cure bulgare a paru, on a d'abord attribué ses succès au même alcaloïde.

Mais il a bientôt fallu reconnaître qu'il n'en était rien. L'originalité de ce procédé, c'est d'utiliser non pas la feuille de belladone, mais la racine de cette plante dont la composition est différente.

PANEGROSSI qui a analysé les racines bulgares a trouvé 50 % d'alcaloïdes dans la racine principale et 0,80 % dans les radicelles. Toutes deux doivent être utilisées pour la préparation du vin. Ces alcaloïdes sont pour la plus grande partie de l'atropine et de l'hyoscyamine ; plus accessoirement, de la scopolamine et de la belladonine.

D'après ROURE, l'hyoscyamine y est bien plus abondante que tous les autres composés. C'est elle, plus active que l'atropine à doses égales, qui serait la cause des succès de la cure. Il admet un effet accessoire des autres dérivés tropiques contenus dans la racine.

Il semble difficile, cependant, de se rallier complètement à cette opinion.

Le principe actif n'est certainement pas l'atropine, d'abord parce que le vin belladonné renferme peu de ce corps et ensuite parce que ses effets n'ont pas un parallélisme étroit avec ceux de la simple solution d'atropine. Mais ils sont tout aussi différents de l'administration isolée de l'hyoscyamine.

Il y a longtemps que celle-ci est utilisée contre la maladie de Parkinson, et son emploi a toujours été limité par sa grande toxicité. Jamais on n'a observé avec elle les améliorations si frappantes et si marquées que donne parfois la cure bulgare. On a vu au chapitre chimie la complexité des constituants de la racine de belladone.

Il faut admettre que tous les principes actifs de celle-ci ne nous sont pas encore connus. Outre les alcaloïdes, d'autres composés existent et ont aussi un rôle à jouer. L'ensemble se présente dans des proportions équilibrées, et il semble que l'extraction par le vin, c'est-à-dire en milieu acide facilite la solubilisation des constituants de la racine. Aussi, pour le moment, tant que la chimie de cette racine ne sera pas mieux élucidée, nous semble-t-il logique de ne rien changer au mode de préparation bulgare, empirique certes, mais d'un

empirisme justifié par le succès. Tout au plus, en mélangeant les divers extraits, doit-on s'appliquer à leur conserver un titre toujours à peu près équivalent.

B) Mais quel est le *mécanisme* des améliorations que fournit la cure belladonnée ?

Pour MARINESCO et FAÇON, qui ont en vue la méthode de RÖMER, le mode d'action ne diffère pas des effets habituels de l'atropine, c'est une *suppression de l'influx vagal* ; chacun sait que l'atropine est un paralysant du pneumogastrique. Chez les parkinsoniens existerait un état vagotonique ou amphotonique à prédominance vagale dont les auteurs cherchent la preuve dans les tests pharmacodynamiques codifiés par DANIELOPOLU, et dans des modifications des chronaxies musculaires après le traitement.

L'action serait à la fois centrale et périphérique et s'exercerait par l'intermédiaire de modifications chimiques du milieu intérieur.

Mais si cette théorie rend compte de certains phénomènes thérapeutiques, comme la suppression de la salivation et de la plupart des accidents, qui étaient déjà connus de longue date, elle ne nous semble pas expliquer le fait le plus important, à savoir : l'atténuation des rigidités extrapyramidales.

Elle s'applique déjà bien plus mal à la cure bulgare qu'à la méthode de Römer.

Puis, il n'est nullement démontré que les parkinsoniens soient des hypervagotoniques. On sait, le caractère artificiel et schématique de la classification d'EPPINGER et HESS ; les symptômes cliniques et les épreuves pharmacologiques font l'objet d'interprétations très diverses et Soederbergli a conclu son rapport au Congrès de Neurologie sur ce point en leur refusant toute valeur.

L'épreuve de DIANOPOLU sur laquelle s'appuient surtout MARINESCO et FAÇON nous paraît singulièrement sujette à caution dans le cas particulier. Son principe, en effet, est de déduire d'après la sensibilité d'un sujet à l'atropine, d'après la quantité de cette substance qui est nécessaire pour provoquer certains phénomènes physiologiques, l'état du tonus de l'ortho et du parasympathique.

Mais nous savons déjà que les parkinsoniens, tolèrent

particulièrement bien l'atropine. L'épreuve de DANIELOPOLU va évidemment nous confirmer cette tolérance : peut-on en déduire véritablement une hypervagotonie ? et est-on en droit d'affirmer que c'est par un effet vagolytique que la belladone diminue la contracture ? Ce sont là des conclusions purement hypothétiques.

De même l'état des chronaxies, leur variabilité sous l'influence du système végétatif sont bien connus expérimentalement, mais, cliniquement, tous les auteurs sont d'accord pour considérer leurs perturbations comme inconstances, dépendant de bien d'autres facteurs que le sympathique et difficiles à interpréter. Mais en admettant même que les parkinsoniens soient hypervagotoniques, on n'est guère plus avancé.

Il y a des sujets qui présentent des manifestations évidentes d'un tonus exagéré du pneumogastrique : pâleur, salivation, sueurs, crises de diarrhée, bradycardie parfois extrême. Remarquons en passant que beaucoup de ces signes font défaut au cours de la maladie de Parkinson, et inversement chez ces malades, certainement vagotoniques, on observe bien des angoisses, des spasmes, mais rien qui rappelle, même de loin, la rigidité extra-pyramidale.

On a soutenu certes, l'influence du sympathique (et non du vague) sur le tonus musculaire à la suite des travaux de LANGELAEN, mais cette opinion ainsi que l'opération de ROYLE et HUNTER, qui en découle, semble universellement abandonnée actuellement.

Pour résumer l'idée qu'on peut se faire des rapports du sympathique et du tonus musculaire, nous empruntons à l'article de MOLLARET et STERNE la citation suivante tirée d'Alexander TORBES :

« Il n'y a aucune base à la théorie que le système sympathique contrôle un élément plastique du tonus, différent de ce qu'on appelle le tonus contractile. Toute contraction, tonique ou phasique, disparaît quand des nerfs somatiques sont coupés. L'excitation des filets sympathiques ne provoque aucune contraction ; leur section ne diminue pas le tonus. Un grand nombre de recherches ont été faites pour éprouver la soi-disant fonction tonique du sympathique. La

« grande majorité des expériences a montré l'inexistence de
« cette fonction et quelques-unes d'entre elles ont révélé des
« causes d'erreur susceptibles d'expliquer les quelques résultats
« positifs qui ont été rapportés. »

Il semble donc bien difficile d'attribuer à la simple propriété vagotonique de la belladone l'amélioration que l'on observe.

En outre, l'électivité de l'influence sur les rigidités extrapyramidales, alors que l'on n'obtient absolument rien sur la contracture pyramidale, n'est pas en faveur d'une action générale et il nous semble plus satisfaisant pour l'esprit de supposer une action directe sur les centres nerveux lésés, mais il n'y a là qu'une hypothèse sans aucune confirmation solide.

Quant à la suggestion de MARINESCO et FAÇON que le traitement belladonné agit en modifiant le milieu intérieur, elle est plausible et confirme à la conception de plus en plus humorale qu'on se fait actuellement du fonctionnement du système nerveux.

Mais là encore, il n'y a rien de plus qu'une supposition.

Des travaux sur l'équilibre humoral chimique et physique des parkinsoniens avant et après atropinisation ou cure bulgare seraient fort utiles, mais ils n'ont pas encore été faits.

En résumé, tant que nous ne serons pas mieux renseignés, il restera impossible de se prononcer avec certitude sur le mode d'action de la thérapeutique que nous étudions, mais d'ores et déjà il nous paraît difficile d'admettre qu'il s'explique par un simple effet vagotonique. Du reste, si l'on comprend mal son activité, elle demeure indiscutable et bien supérieure à celle de tous les médicaments utilisés et c'est bien là le point le plus important pour les malades comme pour les médecins.

CHAPITRE VIII

OBSERVATIONS

Nous reproduisons ici, d'une part, les observations d'une maladie de Little, d'une athétose double avec rigidités et d'un spasme de torsion, traités par des hautes doses de produit belladonné.

Nous avons choisi ces trois observations à cause du caractère relativement rare des maladies qui en font l'objet.

Quant aux observations de parkinson encéphalitique, nous en avons recueilli beaucoup, mais il nous paraît inutile de les publier toutes, car elles rentrent le plus souvent dans l'un ou l'autre des cadres que nous avons établis au chapitre « Résultats ».

Nous avons sélectionné les observations les plus typiques et celles qui nous ont paru remarquables par l'intensité des réactions ou au contraire par l'extrême tolérance. Nous avons retenu également celles qui permettent une comparaison entre les effets des hautes doses d'atropine et du vin belladonné.

OBSERVATION N° 1. — *Maladie de Little avec rigidité extrapyramidale fortement améliorée par la cure Bulgare. Tolérance médiocre et diminution des effets du traitement au bout d'un certain temps.*

J. L. B. Garçon de 14 ans. Accouchement à terme. Pas de forceps. Pas de syphilis des parents, mais depuis lors état de contracture permanente. Nombreux traitements, tous restés inefficaces : traitement spécifique d'épreuve (bismuth, mercure) ; injections de scopolamine, brucine, strychnine, barbituriques, iode, etc...

A l'examen, facies figé, hypertonie de type extrapyramidal avec

exagération des réflexes de posture, prédominant du côté gauche. Une section chirurgicale du tendon d'Achille a été nécessaire pour permettre au malade de faire quelques pas. Le sujet ne peut ni manger, ni s'habiller seul. L'écriture se réduit au gribouillage informe de quelques mots. D'autre part, existent quelques mouvements athétosiques ; à la moindre émotion et au moindre effort de marche, apparaissent des tremblements très violents et des pertes d'équilibre.

Le reste de l'examen est négatif.

On commence alors le traitement par le vin belladonné : 1, 2 puis 3 cuillerées à café immédiatement. Dès les 3 premiers jours, on observe une amélioration considérable, le jeune homme marche, s'habille seul, se promène, mange aussi vite que ses parents, peut écrire, fait de la machine à ramer.

La tolérance est bonne, mais au bout d'un mois, l'amélioration commence à diminuer. La marche est plus difficile, la fatigue plus rapide. Très progressivement, en augmentant d'une cuillerée à café à la fois, on atteint la dose de 3 cuillerées à soupe par jour. Chaque fois qu'on augmente la quantité de vin belladonné, le mieux apparaît, puis l'accoutumance se produit en quelques jours.

La tolérance est apparemment parfaite (ni mydriase, ni sécheresse de la bouche) et, malgré tout, une part très importante de l'amélioration du début est conservée. C'est alors qu'apparaissent brusquement des accidents toxiques : vomissements, puis dysurie. On suspend la belladone, puis, au bout de 8 jours, on la reprend à la dose très faible de 2 cuillerées à café. Mais cette fois, on constate de la sécheresse de la bouche, de la mydriase, comme si le sujet avait été sensibilisé par les accidents antérieurs.

De temps à autre éclate même une rétention complète des urines, si bien que le traitement ne peut être appliqué que très irrégulièrement.

Le sujet peut encore manger seul, écrire à peu près, taper à la machine, mais la marche est redevenue difficile. Il garde donc de la cure bulgare un bénéfice appréciable, mais moindre qu'au début.

OBSERVATION N° 2. — Athétose double avec rigidité améliorée par des doses très faibles d'atropine et de vin belladonné mais remarquablement intolérante à ces deux thérapeutiques.

L. H., 13 ans. — L'affection est congénitale : Pas de syphilis chez les parents, mais sinusite purulente ayant duré plusieurs mois pendant la grossesse de la mère. Traitement spécifique et nombreuses thérapeutiques inefficaces.

A l'examen, mouvements athétosiques très marqués et incessants

des deux membres supérieurs et rigidité de type extrapyramidal à ce niveau.

Rigidité encore bien plus marquée des membres inférieurs qui sont croisés en ciseaux, les adducteurs faisant saillie sous la peau. Cette rigidité est invincible et il est absolument impossible d'écartier les jambes. Le moindre mouvement ne peut être exécuté, sauf à la tête. Cette fillette, qui sait lire, tourne les pages de son livre avec son nez. La voix est coupée, saccadée, bitonale, presque incompréhensible.

Cette malade s'est montrée intolérante à diverses thérapeutiques, en particulier à l'administration de un milligramme de génoscopolamine qui a entraîné des accidents comateux et vasomoteurs qui ont failli être mortels.

On commence à administrer la solution d'atropine à 0,50 %.

Avec une seule goutte par jour une amélioration se dessine. Avec trois gouttes, la rigidité est moindre, la malade peut s'asseoir seule, s'aider un peu de ses mains, parler plus facilement. Les mouvements athétosiques demeurent inchangés. Mais même avec cette dose ridiculement faible, une constipation opiniâtre s'installe et le traitement doit être interrompu.

Quelque temps après, on fait une tentative avec le vin belladonné. Il est impossible de dépasser la dose de *sept gouttes* par jour. L'amélioration est considérable sur la rigidité, à tel point que cette enfant ébauche de petits dessins avec ses mains, empoignant un crayon, mais les mouvements anormaux demeurent aussi amples.

Le résultat se maintient depuis quelques mois. Peut-être sera-t-il possible d'augmenter les quantités prescrites à cette malade si extraordinairement intolérante.

OBSERVATION N° 3. — *Spasme de torsion chez un parkinsonien, fortement amélioré par la cure bulgare. — L'interruption de traitement dès les premiers signes d'intolérance laisse néanmoins subsister une partie des progrès acquis.*

M. Le G..., 27 ans, dessinateur. — Grippe en 1924. Peu de fièvre, mais au cours même de l'épisode infectieux le malade accuse des phénomènes léthargiques importants : crises de sommeil irrésistibles au cours même de son travail. Rapidement les troubles s'aggravent, il dort 36 heures de suite. Encéphalite reconnue à Broussais. Traitement iodé anti-infectieux suivi d'amélioration.

Jusqu'en 1934, évolution progressive malgré les traitements chimio-thérapeutiques périodiques. Le tremblement apparaît d'abord, limité au bras gauche, puis s'étendant à tout le membre inférieur.

Les épisodes léthargiques se reproduisent de temps à autre. Scopolamine sans résultat.

En 1937 s'installent des troubles de kinésie paradoxale. Dans le décubitus dorsal, on ne constate, à côté du tremblement des membres gauches, que la position du pied gauche en légère rotation interne avec hyperéquiniisme et orteil en marteau. Mais dans la position debout il se produit des contractions musculaires involontaires, se traduisant par des mouvements dysharmoniques. D'une part, le sujet semble lutter contre une pulsion d'avant en arrière, qui entraîne une hyperextension du tronc, avec lordose vertébrale accentuée. Les genoux sont fléchis, les talons à 3 centimètres du sol. D'autre part, il se produit des mouvements de torsion du tronc de gauche à droite, contre lesquels le sujet essaie de réagir en portant la tête en avant et à gauche, pendant que la jambe et le bras droit tendent à se porter en avant.

La marche en avant exagère les phénomènes, le pied gauche traîne à terre en hyperéquiniisme accentué. La course est impossible. Le malade par contre marche à reculons presque normalement et peut facilement accomplir l'acte de pousser ou de tirer un poids.

La rapidité des actes, l'accroissement de l'effort pour les accomplir tendent à atténuer les mouvements de torsion.

Le reste de l'examen neurologique n'apporte rien de spécial. On note un double souffle aortique. Tension 5-16 au Pachon.

L'état reste stationnaire malgré un traitement d'ionisation calcique, et de fréquentes séries de salicylate, septicémine, etc. La génoscopolamine *per os* reste sans effet. Les injections de 1 milligramme de scopolamine apportent une amélioration passagère. En 1935, l'Eustatenia est essayé, qui amène pendant une dizaine de jours « l'apparence d'une guérison. » Cependant, les troubles reprennent, la raideur du membre inférieur gauche s'accroît, la marche redevient aussi maladroite et l'intensification du traitement n'entraînant aucun progrès, toute thérapeutique est arrêtée.

En septembre 1937, on institue un traitement au vin belladonné, à la dose de 1, 2 puis 3 cuillerées à café à la suite duquel une amélioration notable des phénomènes de torsion se fait sentir. Le malade marche presque normalement, et ce progrès est si sensible que l'on juge intéressant de l'enregistrer par un film cinématographique, qui permet, par comparaison avec un film précédent, de mesurer l'étendue de l'amélioration fonctionnelle. Les spasmes deviennent plus rares. On s'en tient à trois cuillerées à café, qui maintiennent le résultat un certain temps. Malheureusement, il apparaît de légers troubles de l'accommodation, et surtout une oligurie qui fait sus-

pendre le traitement. Une certaine aggravation fait suite à cet arrêt de la thérapeutique. Il semble néanmoins qu'une partie de l'amélioration obtenue soit restée acquise.

OBSERVATION N° 4. — *Parkinson encéphalitique grave. — Amélioration remarquable par la cure bulgare qui est parfaitement tolérée.*

Mad. Le..., 46 ans, ménagère. Pas d'antécédents notables. Son mari est mort en 1923 après une période de somnolence et de paralysie oculaire. L'autopsie faite à Péan aurait montré des lésions encéphalitiques (?)

Grippe en mars 1919 avec grosse ascension thermique. Durée de 48 heures seulement. Premiers symptômes quinze jours après : céphalée, tendance au sommeil, rigidité avec prédominance à gauche. Peu de tremblement. Il n'existera jamais de signes oculaires.

Jusqu'en 1925. — Evolution progressive. La scopolamine n'apporte aucune amélioration.

1925. — L'examen montre une ensellure lombaire considérable s'exagérant dans la station debout. Bras gauche en demi-flexion. Facies figé, déviation vers la gauche, légère sialorrhée. Équilibre, yeux ouverts : bon ; yeux fermés : précaire. Pulsions d'avant en arrière mal corrigée. Contraction des plans antérieurs et postérieurs : bonne à droite, lente à gauche. Grande inertie psychique. La malade incapable de toute vie sociale est hospitalisée. Scopolamine et datura n'apportent aucun changement notable.

Février 1936. — La malade ne peut marcher qu'à reculons.

Depuis six mois elle n'a pas pu descendre les escaliers. A chaque tentative de marche, elle tombe sur les genoux. La parole est difficile, l'alimentation spontanée et l'écriture sont impossibles.

L'aspect est figé, le regard fixe, la parole monotone. Le tremblement est peu accentué. C'est au membre supérieur gauche qu'on le constate le plus facilement, menu, rapide et gagnant le membre inférieur droit à la moindre émotion. L'examen met en évidence une hypertonie du type plastique à prédominance gauche. Roue dentée à gauche. Pas de diminution de la force musculaire. Réflexes tendineux exagérés. Pas de signe de Babinski. Examen oculaire négatif, sauf légère diminution de la convergence.

La malade est alors soumise au traitement par le vin belladonné. D'abord 1 cuillerée à café à chaque repas pendant huit jours. Malgré un certain état de sécheresse de la bouche et une légère paralysie oculaire, les doses sont, progressivement et sans discontinuer, portées à trois cuillerées à soupe par jour.

Dès la première semaine, on a constaté une amélioration considérable. Actuellement, la malade peut marcher à peine penchée vers la droite. La parole est nette, sinon aisée. L'écriture est très lisible. La malade s'alimente seule, fait son lit. Son regard a conservé une certaine fixité, mais elle sourit, et son psychisme s'est bien ressenti de l'amélioration générale. Elle tricote, voyage et accomplit plusieurs fois par semaine des courses de plusieurs kilomètres. Elle aide aux travaux ménagers et culinaires de l'hôpital.

L'ingestion du vin belladonné a pu être interrompue pendant plusieurs jours sans que l'amélioration cesse. A l'heure actuelle, les doses de vin belladonné ont pu être réduites à 3 cuillerées à café par jour, sans atténuation du résultat.

Il s'agit donc d'une véritable « résurrection » chez cette grabataire qui a été rendue à la vie sociale et qui a toléré sans incident le traitement belladonné intensif.

OBSERVATION N° 5. — *Parkinson par encéphalite avec mouvements athétosiques amélioré par la cure bulgare.*

M^{me} M., 42 ans. — Les symptômes classiques, céphalée, léthargie, diplopie, amblyopie sont apparus, en 1924, pendant la convalescence d'un accouchement normal. Enfant bien portant. La malade ne se souvient d'aucun épisode grippal préalable. La rigidité, le tremblement s'installent en quelques jours et le psychisme s'altère (asthénie, irritabilité).

Le Datura, la scopolamine sont longuement utilisés sans résultats appréciable, cependant que l'aggravation s'accroît.

En 1936 il existe une rigidité considérable du type extrapyramidal, aux membres supérieurs et inférieurs avec prédominance à droite. La marche est difficile, à cause d'une lordose vertébrale assez importante, et elle ne s'accompagne d'aucun balancement des membres supérieurs, tandis que le membre inférieur droit traîne sur le sol.

Il existe un spasme d'hyperextension de l'index droit, avec amplitude pathologique du mouvement. Le rythme est relativement rapide par rapport à celui des mouvements athétosiques habituels. Les mains, la jambe droite, et surtout la langue sont animées d'un tremblement important, remarquable par son amplitude et sa fréquence.

Le faciès est complètement figé, les traits tirés vers la droite. Il existe un certain degré d'amblyopie. L'examen oculaire montre que les mouvements de latéralité, surtout vers la gauche, et de convergence sont abolis au cours des mouvements volontaires. Conservés par mise en action de l'automatisme. Les crises oculogyres sont fréquentes et pénibles.

Réflexes tendineux vifs, pas de signes de Babinsky. Sensibilité superficielle et profonde normale.

On constate une certaine bradycinésie. Des troubles vaso-moteurs, une sialorrhée importante et surtout une intense hypersécrétion sébacée de la face complètent le tableau.

Il s'agit donc d'une malade réduite à ne pas quitter la salle d'hôpital, et, même là, condamnée à une vie sociale très réduite ; l'activité est presque nulle, l'alimentation pénible et l'inertie psychique est grande en même temps qu'il existe de légers troubles du caractère.

En mai 1936, on prescrit 3 cuillerées à café par jour de vin belladonné qui est bien toléré et l'on monte rapidement jusqu'à 6 cuillerées à café par jour.

En quelques jours, la malade montre une amélioration importante de ses symptômes de rigidité, de sialorrhée, d'hypersécrétion sébacée et surtout de son psychisme. Elle donne l'impression de se réveiller, et son facies s'éclaire. Par contre, le tremblement n'est qu'à peine modifié, les mouvements athétosiques ne sont pas influencés et les phénomènes oculaires persistent sans grand changement. L'électivité de l'action du traitement belladonné sur la rigidité se confirme de façon constante.

Le traitement belladonné a été continué jusqu'à notre dernier examen. Dans ce cas, il nous a semblé que les résultats acquis avec trois cuillerées à café n'ont pas été améliorés en montant les doses à 6 cuillerées à café par jour. D'autre part, au cours du traitement il nous a semblé que l'amélioration de la rigidité tendait à s'atténuer mais qu'au contraire, avec le temps, les phénomènes oculaires devenaient moins intenses.

En tout état de cause, cette malade a eu son existence profondément transformée par la médication belladonnée, à un degré moindre sans doute que notre malade de l'observation n° 4, mais suffisamment néanmoins pour qu'une vie presque normale ait pu être reprise.

OBSERVATION N° 6. — *Parkinson encéphalitique amélioré par le traitement belladonné. Accident d'intolérance survenant inopinément au 2^e mois, malgré lequel la médication est maintenue avec succès.*

M^{me} Fau..., 61 ans, grippe importante en 1918. En 1920 apparaissait une paralysie partielle du bras droit. Quelques crises oculogyres. Somnolence. Un peu de tremblement. En 1924, le tremblement devient intense, l'écriture est impossible. Scopolamine et datura restent sans effet. En 1930, à 53 ans, survient la ménopause accompagnée d'une augmentation des troubles. La parole est particulièrement malaisée. La raideur à droite, le tremblement, une sialorrhée très

importante, l'asthénie psychique obligent la malade à abandonner toute activité.

En 1936, on entreprend le traitement par un vin belladonné :

Pendant 3 jours une cuillerée à café par jour. Le malade accuse dès le premier jour sa surprise de constater qu'elle est beaucoup plus souple, moins figée et qu'elle parle plus facilement.

Le traitement belladonné est continué : tous les trois jours, on augmente la dose quotidienne d'une cuillerée à café, jusqu'à atteindre 7 cuillerées à café par jour. La tolérance est bonne, en dehors d'une intense sécheresse de la bouche qui, d'après la malade remplace avantageusement la sialorrhée d'avant le traitement. La constipation est combattue par une cuillerée à café de sulfate de soude. L'amélioration s'accroît, la rigidité est très réduite, le facies est expressif, l'état général est bon et même le tremblement se trouve diminué. La parole est aisée. La malade reprend une vie à peu près normale et sort en ville avec une seule canne.

Au bout de deux mois de traitement, alors que rien ne le laissait prévoir, la constipation s'accroît et brutalement des phénomènes digestifs apparaissent sous forme de crises de vomissements durant plusieurs heures.

Les doses de vin belladonné sont réduites à 4 cuillerées à café par jour et cela suffit à faire disparaître les vomissements. La malade est maintenue à cette dose plus réduite. L'amélioration constatée pendant les deux premiers mois s'est à peu près maintenue depuis la réduction à 4 cuillerées.

OBSERVATION N° 7. — *Parkinson encéphalitique grave aussi bien amélioré par des doses relativement faibles de vin belladonné que par 26 milligrammes d'atropine.*

M^{me} Marg. Cot..., grippe en 1919, pendant la convalescence de laquelle apparaissent, de façon d'ailleurs modérée, les signes classiques : céphalée, diplopie, somnolence. Ces signes disparaissent sans traitement. Après une période de latence de 9 ans, et survenant quinze jours après un accouchement normal, apparaissent un certain état de rigidité, des périodes de diplopie et un tremblement généralisé important. Petit à petit, la marche devient difficile, l'inertie psychique est considérable, la malade ne songe même plus à s'alimenter. Le facies est complètement figé, crises oculaires fréquentes, la parole est rare et difficilement compréhensible ; il n'est pas question d'écriture. La malade reste immobile devant ses aliments et ne les porte à la bouche que si l'impulsion lui est fournie de l'extérieur.

Datura, génoscopolamine, grands traitements anti-infectieux,

bleu de trypan, sont tour à tour essayés sans résultat vraiment appréciable.

En mai 1936 on institue un traitement par le sulfate d'atropine à haute dose. On commence par un milligramme par jour *per os*. que l'on augmente tous les deux jours de un milligramme. Lorsque la malade est arrivée à absorber dix milligrammes par jour, d'importants progrès se manifestent. Les crises oculogyres deviennent moins fréquentes, la rigidité semble s'atténuer et le tremblement lui-même est réduit. La malade sourit, peut marcher quelques pas et s'alimenter seule, quoique fort maladroitement. Elle parle de façon compréhensible et manifeste une certaine affectivité vis-à-vis de son entourage.

Le progrès s'accroît à mesure que le traitement suit son cours, et comme la tolérance est bonne, en dehors d'une grande sécheresse de la bouche et de la constipation, combattue par le sulfate de soude, les doses sont progressivement augmentées.

Après plusieurs paliers à 15 milligrammes puis à 20 milligrammes par jour les doses de sulfate d'atropine doivent être augmentées jusqu'à 26 milligrammes, qui restent bien tolérés. Il existe manifestement un état d'accoutumance et les tentatives faites pour diminuer les doses, entraînent invariablement un retour à l'état précédant la cure d'atropine.

En juin 1937, à un moment où l'atropine aurait été réduite à la dose quotidienne de dix milligrammes, on décide d'essayer le vin belladonné.

1 ^{er} jour	8 milligr. d'atropine,	1 cuil. à café de vin
2 ^e et 3 ^e jour	6 »	2 » » »
4 ^e et 5 ^e jour	4 »	3 » » »
6 ^e et 7 ^e jour	3 »	3 » » »
8 ^e au 10 ^e jour....	2 »	4 » » »
10 ^e au 15 ^e jour....	0 »	5 » » »

On monte ainsi jusqu'à sept cuillerées à café de vin belladonné par jour.

Au cours de cette progression la malade a reproduit les progrès réalisés précédemment grâce à la cure de RÖMER, elle prétend même se trouver mieux du vin belladonné.

Tout comme avec l'atropine, la diminution des doses entraîne l'aggravation de l'état de la malade, qui depuis cette date reste aussi avantageusement transformé avec des doses quotidiennes comprises entre 5 et 8 cuillerées à café.

Nous ferons remarquer que 7 cuillerées de vin belladonné représen-

tent seulement 7 milligrammes d'alcaloïdes totaux, et nous pensons que cette dose est certainement moins toxique pour le système nerveux, le foie et les émonctoires que 26 milligrammes de sulfate d'atropine pur.

OBSERVATION N° 8. — *Maladie de Parkinson encéphalitique mieux améliorée par l'atropine que par le vin belladonné.*

M. Br..., 43 ans, a fait en 1918 une encéphalite épidémique avec somnolence pendant 3 jours. Après un intervalle libre de 4 ans, sont apparus des symptômes parkinsoniens qui se sont rapidement aggravés.

En 1935, il existe une raideur marquée prédominant à droite, de type plastique avec exagération des réflexes de posture et phénomène de la roue dentée.

Le tremblement est assez intense, et s'exagère, prenant une grande amplitude à la moindre émotion.

Le malade est surtout gêné par des kinésies paradoxales : brusques impulsions à courir, et par des spasmes hypertoniques, qui la courbent ou même le font tomber en arrière.

Les mouvements anormaux sont très fréquents ; ils rendent la marche difficile et gênent l'alimentation. A noter encore une salivation abondante et une maigreur extrême (38 kilos).

De très nombreux traitements sont restés inefficaces (datura, scopolamine, hyoscyamine, salicylate-urotropine, bleu de trypan, etc.).

On commence par la solution d'atropine à 0,50 pour 100, et l'on monte progressivement jusqu'à XL gouttes par jour.

L'amélioration est considérable. Disparition de la salivation, facies moins figé, raideur très atténuée, diminution des mouvements anormaux (1 fois par semaine, au lieu de plusieurs fois par heure). Le tremblement n'est pas modifié cependant. L'état général se relève et ce sujet reprend 6 kilogrammes. D'une façon permanente, il existe une sécheresse complète de la bouche. De temps à autre, tous les 2 ou 3 jours, apparaissent de grands vomissements incoercibles, qui obligent à suspendre la thérapeutique. Au bout de quelques jours, le malade exige qu'on le reprenne, car l'état antérieur se rétablit aussitôt. On tente alors de remplacer l'atropine par le vin belladonné. Mais même à la dose de 3 cuillerées à soupe par jour, les effets sont beaucoup moins bons ; les phénomènes toxiques demeurent, et l'on doit revenir à la méthode de RÖMER.

OBSERVATION N° 9. — *Cas léger de parkinson encéphalitique. Amélioré par la cure bulgare. Doses importantes supportées sans incident.*

M. Fr., instituteur, 49 ans. Grippe en 1918. En juin 1919, syndrome de Ménière, raideur de la nuque, etc. Traitement anti-infectieux. Évolution vers une guérison apparente.

En 1933, progressivement, apparaissent des symptômes discrets : raideur gênant la marche, fixité du regard, salivation importante, quelques petites crises oculaires. Le psychisme reste inaltéré et quoique la parole soit par moment difficile, le malade continue son enseignement. Datura et génoscopolamine n'apportent aucune amélioration.

Une série de novar, faite en 1935 malgré la négativité du B.-W. coïncide avec une aggravation de l'état du malade. Le tremblement apparaît. Les crises oculaires reprennent. La rigidité s'exagère surtout à gauche. Le bras gauche reste en flexion et collé au corps. Pas de balancement du bras droit. De discrets mouvements athétiques apparaissent au pouce droit. L'écriture n'est pas bonne. La malade réussit néanmoins à continuer son métier.

Enfin, en juin 1937, l'état restant à peu près stationnaire, le vin belladonné est prescrit à la dose d'une cuillerée à café le premier jour, 2 le second jour, 3 le troisième jour, etc. Très rapidement, les crises oculaires deviennent moins fréquentes, la démarche se rapproche de la normale, la sialorrhée est supprimée, l'aspect est moins figé, le facies plus expressif, le tremblement lui-même semble influencé favorablement.

Les doses de vin belladonné sont portées à 8, 10, puis 12 cuillerées à café par jour, que le malade absorbe régulièrement pendant trois semaines sans manifester la moindre intolérance. Mydriase remarquable, mais pas de paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, pas de constipation.

Les doses sont progressivement ramenées de 12 à 1 cuillerée par jour, puis le vin est supprimé pendant trois semaines et remplacé par la génoscopolamine. L'amélioration persiste pendant 8 jours, puis l'état s'aggrave pendant les 15 derniers jours et le malade réclame une nouvelle cure de vin belladonné.

On lui fait ainsi régulièrement subir des cures de vin belladonné de 7 semaines environ. On monte en 12 jours à 12 cuillerées à café par jour, trois semaines de plateau à la dose maximum, 12 jours de doses décroissantes, trois semaines de repos avec scopolamine pendant lesquelles les troubles tendent à reprendre. On recommence ainsi le cycle plusieurs fois et à l'heure actuelle le malade semble

fixé dans une situation qui constitue un progrès considérable sur son état antérieur.

Cette observation confirme ce que nous écrivions plus haut, à savoir qu'il n'y a aucun rapport entre la gravité de l'affection et la tolérance à l'atropine. Dans ce cas relativement léger, la tolérance est parfaite à la dose de 12 cuillerées à café, alors que tel malade gravement touché, manifeste son intolérance dès que les doses atteignent 2 ou 3 cuillerées à café par jour.

CONCLUSIONS

I. — On peut utiliser en neurologie, soit une solution de sulfate d'atropine, à 1 pour 200, soit des extraits totaux de racine de belladone dans le vin dont la composition extrêmement complexe semble assurer une action plus forte et plus équilibrée.

II. — Il est nécessaire d'utiliser de fortes quantités, variables selon les cas, et qu'on administrera d'une façon progressive et sous surveillance médicale. La thérapeutique devra être continuée pendant longtemps, mais il sera généralement possible de diminuer les doses prescrites.

III. — Des incidents et des accidents sont possibles. Les uns tiennent à l'intolérance spéciale de certains malades. D'autres sont de petits ennuis, qu'on devra combattre sans pour cela interrompre la cure. Quant aux véritables accidents ils sont très rares, et, si l'on tient compte des contre-indications à la méthode, sans aucune gravité.

IV. — Les résultats sont surtout favorables sur les rigidités extra-pyramidales, d'où une amélioration fonctionnelle, variable selon les cas, mais qui peut être considérable.

La sialorrhée est supprimée également. Le tremblement, les mouvements anormaux présentent une atténuation inconstante.

Presque tous les malades qui peuvent supporter cette thérapeutique s'en trouvent améliorés, mais d'une façon très individuelle et sans qu'on puisse tirer de conclusions fermes de l'intensité et de l'ancienneté de la maladie, ou de l'âge du malade. Le traitement belladonné à hautes doses est de

beaucoup l'arme la plus active dont nous disposions contre les rigidités extra-pyramidales.

La comparaison entre la méthode de RÖMER et la cure bulgare est difficile à établir avec rigueur. Il semble que celle-ci soit nettement mieux tolérée et un peu plus active que celle-là, mais des exceptions demeurent possibles et seul un essai clinique peut fournir une certitude sur ce point.

V. — La belladone à hautes doses est indiquée au cours de toutes les rigidités extra-pyramidales et particulièrement de la plus fréquente, celle de la maladie de Parkinson post-encéphalitique. Elle est contre-indiquée chez tous les tarés, mais les sujets âgés peuvent en bénéficier à condition qu'elle soit administrée avec prudence.

VI. — Le mode d'action de ces deux procédés est encore inconnu, mais ne semble pas se réduire à un simple effet para-sympathicolytique.

VU : *Le Président*
LAIGNEL-LAVASTINE

VU : *Le Doyen*
TIFFENEAU

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE et HOROWITZ. — *Paris Médical*, 1932, n° 6, p. xvi et 142 (*Soc. Sav.*).
- ASCHIERI (G.). — Traitement symptomatique du Parkinsonisme encéphalitique (*Riforma Medica*, 7 décembre 1935).
- BENHAMOU (E.), FOURÈS (R.), et CIXOUS. — Le traitement des syndromes post-encéphaliques par l'atropine à hautes doses (*Paris Méd.*, 14 décembre 1935).
- BENVENUTI (Marino). — Étude clinique et expérimentale sur les modifications du syndrome parkinsonien post-encéphalitique, consécutives à l'action de la « Cure Bulgare » (*Neopsich.*, janvier-août 1937, p. 59-141.)
- BONORINO UDAONDO (C.). — La Cure Bulgare du Parkinsonisme post-encéphalitique (*Clin. y Labor.*, nov. 1936, n° 167, p. 315).
- BRAÛNE. — *Monatsschrift für Psychiatrie* (1931, vol. 79, p. 216).
- COSTE (M.) et DEVEZE (M.). — A propos du traitement des syndromes post-encéphaliques par la Cure Bulgare (*Concours Médical*, 15 mai 1935).
- DEBRAYNE. — *Des vertus Thérapeutiques de la Belladone* (Baillière, 1852).
- DIOSCORIDE. — P. 275, chap. LXIX, livre IV.
- DUTHOIT et SENCE. — Traitement des états parkinsoniens post-encéphaliques par l'atropine à hautes doses. Réunion méd. chir. des hôp. de Lille, 22 janvier 1934.
- FERRANINI (L.). — La Cure Bulgare de certaines séquelles de l'encéphalite léthargique (*Il Policlinico Sez. Prat.* : 1^o mai 1935, n° 20, p. 976 ; n° 31, p. 967 et 2^o n° 31, 5 août 1935, p. 1544).
- GORIS et LARSONNEAU. — Recherches sur la composition chimique des feuilles de Belladone (*Bull. Sc. Pharmaco.*, nov. 1921).
- KAUDERS et DESTERREICHER. — Sur la valeur de la méthode dite Bulgare dans le Parkinsonisme post-encéphalitique comparé au traitement par l'atropine à hautes doses (*Wien. kl. Wochenschrift.*, 18 décembre 1936, n° 51, p. 1549).
- KLEEMAN. — *Mitteilungen zur Therapie der chron. Encephalitis*.
- KLIFFEL et LHERMITTE. — Syndromes sous-corticaux (*Nouveau Traité de Médecine*, Roger, Vidal et Teissier).
- KUHN et SCHAFER. — (*Deuts. Apoth. Zeit.*, 1938, n° 27 et 28). L'analyse du mélange d'alcaloïdes de l'*Atropa Belladonna*.
- KUIPER (P.) et VAN DER WIELEN (P.). — La racine de Belladone bulgare (*Ph. Weekbl.*, 4 décembre 1937).

- LEHOCZI. — L'effet de la racine de belladone dans le parkinsonisme post-encéphalitique (*Orvosi Hetilap*, n° 28, 10 juillet 1937).
- LEMARY et JALOUSTRE. — Toxicité et actions comparées de l'atropine et des alcaloïdes totaux de la Belladone (*Bull. Acad. Méd.*, 15 juillet 1925).
- LEREBoullet (J.). — Le traitement belladonné des syndromes parkinsoniens (*Paris Médical*, 22 janvier 1938).
- LÉVY BIANCHINI (M.). — Observations sur la cure bulgare dans le traitement du parkinsonisme encéphalitique, épidémique et chronique, du point de vue clinique, statistique et hospitalier (*Arch. Gener. de Neurol. psych. et psychanal.*, 1937, vol. XVIII, p. 35).
- MARINESCO et FAÇON. — Le traitement des troubles post-encéphalitiques par l'atropine à hautes doses (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 109, n° 14, 4 avril 1933).
- MARINESCO et FAÇON. — Nouvelles contributions au traitement des troubles post-encéphalitiques par l'atropine à hautes doses (*Soc. méd. hôp.*, II, 1934, p. 479).
- MARINESCO et FAÇON. — L'atropine à doses progressives et fortes dans le traitement des troubles post-encéphalitiques (*Bull. Acad. Méd.* 24 mars 1936).
- MARINESCO et FAÇON. — Quelques remarques sur la cure bulgare des troubles post-encéphalitiques (*Soc. Méd. Hôp.*, 24 avril 1934).
- DI MATTEI. — A propos de la cure bulgare dans les séquelles post-encéphalitiques (*Il polidnico*, 18 mars 1935, p. 501).
- MECO (Osvaldo). — Les résultats de la cure bulgare dans les affections nerveuses, spécialement dans les syndromes parkinsoniens encéphalitiques (*Il Cervello*, n° 5, 15 sept. 1935, p. 285).
- MOLLARET (P.) et STERNE (J.). — Les syndromes sympathiques en neurologie (*Encycl. Méd. Chir.*, 1937).
- MUNTNER. — L'action de l'association atropine-pilocarpine au cours des états post-encéphalitiques (*Med. Klin.*, 1931, n° 44).
- NEUWALH (J.) et FENWICK (C.-C.). — Traitement bulgare du parkinsonisme post-encéphalitique (*Lancet*, n° 5950, 11 sept. 1937).
- PAILLAS (J.). — Traitement de la maladie de Parkinson (*Provence Méd.*, 15 décembre 1937, n° 75).
- PANEGROSSI. — Sur les acquisitions récentes dans le traitement du parkinsonisme encéphalitique (*Il Policlinico, Sez. prat.*, année 42, n° 20, p. 967 et n° 31, p. 1544).
- PLANCHON et BRETIN (Ph.). — *Précis de Matière Médicale*, Maloine, 1928.
- POPEK. — La cure bulgare dans le traitement de la maladie de Parkinson (*Casopis leskaru ceskych*, t. LXXVI, n° 39, p. 1656).
- RAVINA (A.). — La cure bulgare des troubles post-encéphalitiques (*Pr. Méd.*, 7 décembre 1935, n° 98).
- RADOVICI et NICOLESCO. — L'action de l'atropine sur les mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique (*Presse Médicale*, 29 janvier 1931, p. 83).
- RADOVICI et NICOLESCO. — L'action de l'atropine sur l'hypertonie post-encéphalitique (*Presse Médicale*, 29 avril 1935).

- RADOVICI et SCHACHTER. — Le traitement atrophinique des états parkinsoniens (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1934, p. 627).
- ROGER (H.), PAILLAS (J.) et VAGUE (J.). — La cure bulgare dans les séquelles post-encéphalitiques (*Pr. Méd.*, 4 août 1937, n° 62, p. 1140).
- ROSSI (Mario). — L'action thérapeutique des extraits fluides de racine de belladone italienne dans l'encéphalite épidémique chronique, et en particulier sur ses manifestations psychiques (*Néopsychatria*, sept. 36, p. 582).
- ROURE (Jean). — *La cure bulgare dans les séquelles post-encéphaliques* (Marseille, 1938).
- RÖMER. — Zur Atropinbehandlung der encephal. Folgezustände (*Münch. med. Wochens.*, 1930, n° 50).
- RÖMER. — *Medizinische Welt*, 1932, n° 32, p. 1127.
- RÖMER. — Zur Therapie der enceph. Folgezustände (*Med. Klin.*, 1932, n° 7).
- SELZER (M.). — Le traitement dit bulgare du parkinsonisme post-encéphalitique (*Münch. med. Wochenschrift*, mai 1937, p. 139).
- SOLDI et TRABUCCHI (C.). — Les racines d'atropa bella dona dans le traitement du parkinsonisme encéphalitique (*Il policlinico sez. pratica*, 16 nov. 1936, n° 46, p. 2051).
- SCHENK. — Le traitement atropinique des états post-encéphalitiques (*Münch. Med. Woch.*, 1931, n° 28).
- VAGU ASKGAARD. — Le traitement par l'atropine à hautes doses des séquelles de l'encéphalite épidémique chronique (*Acta Psychiatrica et neurologica*, vol. X, fasc. 3, 1935, p. 203 à 210).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — HISTORIQUE	1
I. Généralités. — II. Les applications de la belladone à divers syndromes neurologiques. — III. La méthode de Römer. — IV. — La Cure Bulgare	
CHAPITRE II. — MATIÈRE MÉDICALE ET PHARMACOLOGIE DE LA BELLADONE	8
I. BOTANIQUE. — A. Anatomie de la racine. — B. Localisation des principes actifs.	
II. CONSTITUANTS CHIMIQUES DE LA BELLADONE.	
A. <i>Etude des alcaloïdes</i> : α) leur structure, — β) leurs rapports, — γ) leur répartition chez les diverses Solanées.....	
B. <i>Composants actifs autres que les alcaloïdes</i> . — Bases aminées cycliques. — Amines grasses. — Acides organiques. — Esters tro-piques — Pseudotoxine	
C. <i>Titrage des préparations belladonnées</i> . — Dosage des alcaloïdes. — Erreurs dues aux bases aminées — Intérêt d'un dosage physio-logique	
D. <i>Principales préparations tropéiniques utilisées pour le traitement des rigidités extra-pyramidales</i> . — α) Les préparations officinales, — β) La solution de Römer. — γ) La Médication d'Yvan Raef, — δ) Le vin belladonné titré ; ses avantages, les critiques	
CHAPITRE III. — CONDUITE DES TRAITEMENTS BELLADONÉS.....	26
I. <i>Traitement par la racine de Belladone</i> . — A. Cure Bulgare — B. Extrait fluide. — C. Teinture de racine	
II. <i>Traitement par l'atropine</i>	
III. <i>Thérapeutiques adjuvantes</i>	
CHAPITRE IV. — INCIDENTS ET ACCIDENTS	30
<i>Classification des accidents</i> :	
I. <i>Troubles d'intolérance du début du traitement</i>	
II. <i>Petits incidents de la cure</i> . — A. Sécheresse de la bouche. — B. Troubles visuels. — C. Troubles du système cardiaque. — D. La constipation. — E. Troubles vésicaux. — F. Excitation psychique.	
III. <i>Accidents véritables de la cure</i> . — A. Défaillances organiques. — B. Accidents généraux de saturation belladonnée (poussées ther-miques, vomissements, ivresse belladonnée). — C. Accidents lo-calisés (paralysie intestinale, paralysie vésicale). — D. Accoutu-mance	
IV. <i>Répartition des accidents</i>	

CHAPITRE V. — RÉSULTATS.....	38
I) <i>Analyse des effets du traitement belladoné.</i> — A. La rigidité musculaire. — B. Les signes satellites. — C. Le tremblement. — D. Les mouvements anormaux (spasmes oculogyres, hyperkinésie). — E. Les mouvements automatiques. — F. Les troubles sécrétoires. — G. Les symptômes végétatifs. — H. L'obésité, la polyurie. — I. Les douleurs. — J. Les troubles psychiques	
II. <i>Etude globale des effets du traitement belladoné.</i> — A. Fréquences des succès (cure bulgare, atropine). — B. Modalité de l'amélioration (suivant l'intensité, la gravité, l'ancienneté de la maladie, l'âge des malades). — C. Durée de l'amélioration	
III. <i>Comparaison des effets du traitement belladoné.</i> — A. Avec les méthodes anciennes. — B. avec la méthode de Römer	
CHAPITRE VI. — INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	50
I. INDICATIONS.	
A. La maladie de Parkinson. — B. Les autres rigidités extrapyramidales (spasmes de torsion rigidité décérébrée — hémiplegies et dysplégies infantiles, athétose double avec rigidité, divers)	
II. CONTRE-INDICATIONS.	
A. Cas où il est inutile d'essayer la belladone à haute dose (rigidité pyramidale). — B. Véritables contre-indications : insuffisance cardiaque ; atteintes hépatiques, rénales, vésicales, prostatiques, urétrales ; troubles mentaux vrais, cachexie, âge des sujets	
CHAPITRE VII. — MODE D'ACTION.....	54
I. LES FAITS.	
A. Tolérance spéciale aux parkinsoniens. — B. Conservation d'une certaine sensibilité. — C. Électivité d'action sur les troubles consécutifs de la lésion des noyaux gris centraux.	
II. LES EXPLICATIONS.	
CHAPITRE VIII. — OBSERVATIONS	60
I. — Maladie de Little.	
II. — Athétose double avec rigidité.	
III. — Spasme de torsion.	
IV, V, VI, VII, VIII et IX. — Maladies de Parkinson encéphalitique..	
CHAPITRE IX. — CONCLUSIONS	72
BIBLIOGRAPHIE.....	74

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 22-6-1938.

